

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA APARECIDA PACHALY

**EFEITO DE INTERVENÇÕES NÃO-FARMACOLÓGICAS SOBRE OS NÍVEIS
URINÁRIOS DE CITRATO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

CURITIBA

2015

MARIA APARECIDA PACHALY

**EFEITO DE INTERVENÇÕES NÃO-FARMACOLÓGICAS SOBRE OS NÍVEIS
URINÁRIOS DE CITRATO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor em Medicina
Interna, no Curso de Pós-Graduação em
Medicina Interna, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Maurício de Carvalho
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Cristina P. Baena**

CURITIBA

2015

- P116 Pachaly, Maria Aparecida.
Efeito de intervenções não-farmacológicas sobre os níveis urinários de citrato: revisão sistemática e meta-análise / Maria Aparecida Pachaly. – Curitiba, 2015.
119 f.: il.; color.; 30 cm.
- Orientador: Prof. Dr. Maurício de Carvalho.
- Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
1. Ácido cítrico - uso terapêutico. 2. Nefrolitíase - terapia. 3. Adjuvantes farmacêuticos - uso terapêutico. 4. Cálculos renais – terapia. 5. Revisão. 6. Análise estatística. I. Título. II. Carvalho, Maurício de.

NLMC: WJ 356

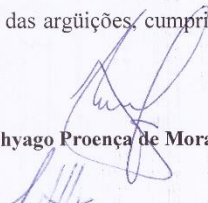
TERMO DE APROVAÇÃO




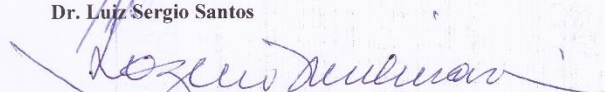
Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
= MESTRADO e DOUTORADO =

PARECER

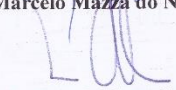
Aos quinze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e quinze, a banca examinadora constituída pelos Professores **Dr. Thyago Proença de Moraes (PUC-Pr)**, **Dr. Luiz Sergio Santos (UFPR)**, **Dr. Rogério Andrade Mulinari (UFPR)**, **Dr. Marcelo Mazza do Nascimento (UFPR)** e **Dr. Mauricio de Carvalho (UFPR) – Orientador**, exarou o presente parecer sobre a tese elaborada por **MARIA APARECIDA PACHALY** do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná**, intitulada: **“EFEITO DE INTERVENÇÕES NÃO-FARMACOLOGICAS SOBRE OS NIVEIS URINÁRIOS DE CITRATO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE”**. A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para tese e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação** sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutora em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Dr. Thyago Proença de Moraes


Dr. Luiz Sergio Santos


Dr. Rogério Andrade Mulinari


Dr. Marcelo Mazza do Nascimento


Dr. Mauricio de Carvalho

Minha amada mãe, sua luz e seu carinho me ensinaram que posso chegar longe com meus próprios passos;

Meu amado pai, seu exemplo me ensinou a nortear a vida por dignidade e comprometimento;

Dedico esta tese a vocês, por sempre nos terem colocado em primeiro lugar em suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu prezado orientador, **Prof. Dr. Maurício de Carvalho**, pelas sugestões, pela confiança e pela oportunidade de contínuo aprendizado e desenvolvimento clínico e acadêmico. Um cientista excepcional e um ser humano raro de se encontrar.

À minha coorientadora, **Prof.^a Cristina Pellegrino Baena**, pelos ensinamentos, estímulo, oportunidade, generosidade, confiança e constante disponibilidade em ajudar.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná. À coordenadora **Prof.^a Dr.^a Iara J. Taborda Messias-Reason**, pelo zelo, e à funcionária **Valéria Knapp**, pela atenção e paciência.

Às queridas secretárias do Departamento de Clínica Médica – UFPR, **Maristella Poratti** e **Angela Coradin F. Silva**, pela amizade e simpatia, pelo apoio constante no dia-a-dia e no esclarecimento das questões burocráticas.

Agradeço aos meus irmãos **Ricardo Pachaly** e **Carlos Pachaly** e suas famílias, pelo apoio incondicional e permanente, e por sempre terem acreditado em mim.

Aos preceptores, mestres, colegas de trabalho, alunos e pacientes que têm contribuído para meu aperfeiçoamento profissional e acadêmico.

Descobri como é bom chegar, quando se tem paciência. E para se chegar, onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso, antes de qualquer coisa, querer.

Amyr Klink

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	5
3.1	EPIDEMIOLOGIA.....	5
3.2	FISIOPATOGENESE.....	6
3.3	TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO	17
3.4	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	32
3.5	CONCEITOS BÁSICOS SOBRE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....	36
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	47
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	47
4.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	47
4.3	IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	49
4.4	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	49
4.5	SUMÁRIO DOS DADOS (META-ANÁLISE).....	50
5	RESULTADOS.....	51
5.1	IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	51
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	51
5.3	EFEITOS DAS INTERVENÇÕES NÃO-FARMACOLÓGICAS SOBRE A CITRATÚRIA.....	55
5.3.1	Sucos de frutas e outras bebidas.....	57
5.3.2	Dieta com aumento no teor de fibras.....	59
5.3.3	Dieta com baixo teor de proteínas de origem animal.....	60
5.3.4	Extrato vegetal.....	60
6	DISCUSSÃO.....	61
7	CONCLUSÕES.....	64
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICES	87
	1º ARTIGO..... (PUBLICADO).....	93
	2º ARTIGO..... (ACEITO PARA PUBLICAÇÃO).....	103

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXO DE INFORMAÇÕES NA FASE DE IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	52
FIGURA 2 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (FERRAMENTA COCHRANE).....	53
FIGURA 3 - EFEITO DE ESTUDOS INDIVIDUAIS SOBRE OS NÍVEIS DE CITRATURIA NOS GRUPOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE, POR TIPO DE INTERVENÇÃO.....	56
FIGURA 4 - <i>FUNNEL PLOT</i> COM TODOS OS ESTUDOS COMBINADOS.....	60

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	54
TABELA 2 -	COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS GERAIS ENTRE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E ESTUDOS <i>CROSS-OVER</i>	55

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	INIBIDORES DA CRISTALIZAÇÃO URINÁRIA.....	7
QUADRO 2 -	MEDICAMENTOS ASSOCIADOS A CÁLCULOS RENAIS	17
QUADRO 3 -	ESTRATÉGIA COMPLETA DE PESQUISA ÀS PRINCIPAIS BASES DE DADOS.....	48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATRd -	Acidose tubular renal distal
CCM -	Complexo cálcio-citrato-malato
CO -	Cross-over
ECR -	Estudo clínico randomizado
EO -	Estresse oxidativo
ERO -	Espécies reativas de oxigênio
FC -	Formadores de cálculos
I^2 -	<i>I-squared</i>
IC 95% -	Intervalo de Confiança 95%
l -	Litro(s)
MA -	Meta-Análise
MOOSE -	<i>Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
Na/K -	Sódio/potássio
NADC -	Transportador de dicarboxilato dependente de sódio
NL -	Nefrolitíase
PICO -	População, Intervenção, Controle, Desfecho (<i>outcome</i>)
PR -	Placas de Randall
PRISMA -	<i>Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses</i>
RNA _m -	Ácido ribonucleico mensageiro
RS -	Revisão Sistemática
TCA -	Ácido tricarboxílico

RESUMO

Introdução: A hipocitratúria, definida como excreção urinária de citrato menor que 320 mg/dia para adultos, é um dos principais fatores de risco para nefrolitíase, presente em 20 a 60% dos pacientes. A terapia farmacológica com citrato é comprovadamente eficaz em pacientes litíasicos hipocitratúricos. Entretanto, a intolerância gastrointestinal e administração por tempo prolongado e em várias tomadas ao dia diminui a adesão ao tratamento. Por estes motivos, fontes dietéticas para reposição de citrato são recomendadas por diretrizes nacionais e internacionais. O objetivo deste estudo foi revisar de modo sistemático e quantificar a evidência dos efeitos de intervenções não-farmacológicas na excreção urinária de citrato e na nefrolitíase.

Métodos: Foram pesquisadas diversas bases de dados (MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus, Scielo, LILACS) e realizada busca manual por artigos publicados até julho de 2014. Foi utilizado o protocolo PRISMA para a revisão sistemática. Foram incluídos estudos controlados de terapias não-farmacológicas que avaliaram a citratúria ou a ocorrência de nefrolitíase pré e pós-intervenção. Para meta-análise dos resultados, utilizaram-se os efeitos fixo e aleatório com Intervalo de Confiança de 95% (IC95%). Para análise da heterogeneidade entre os subgrupos foi empregado o *I-squared* (I^2). O viés de publicação foi avaliado utilizando o *funnel plot*. Foi utilizado o nível de 5% para denotar significância estatística.

Resultados: De 445 estudos identificados, 13 foram incluídos, com 358 participantes com média de idade de 43 ± 11 anos. As terapias não farmacológicas foram agrupadas em: sucos de frutas, refrigerantes e refrescos, água mineral, dieta com alto teor de fibras e dieta com baixo teor de proteínas de origem animal, e um extrato vegetal. Seis estudos (6/13) relataram efeitos em indivíduos sem nefrolitíase. Os sucos de frutas comerciais aumentaram a citratúria em 167,2 (65,4-269) mg/dia, apesar da alta heterogeneidade observada nos estudos que reportaram este efeito ($I^2=88,1\%$, $p<0,001$).

Conclusão: Não encontramos evidências de que a abordagem não farmacológica, quando considerada de forma global, provoque elevação dos níveis de citrato urinário ou redução da recorrência de cálculos urinários. No subgrupo de sucos de frutas comerciais, que possuía elevada heterogeneidade,

houve elevação da citraturia. Características metodológicas dos estudos primários podem ter contribuído para a inconsistência dos resultados. Assim, é necessário que novos estudos sejam realizados sobre a abordagem não farmacológica, porém com delineamento mais rigoroso, de forma que seus resultados permitam conclusões aplicáveis à prática clínica.

Palavras-chave: citrato, nefrolitíase, tratamento não farmacológico, revisão sistemática, meta-análise

ABSTRACT

Background: Hypocitraturia, defined as urinary citrate excretion less than 320 mg/day for adults, is one of the main risk factors for nephrolithiasis, present in 20 to 60% of patients. Pharmacologic therapy with citrate is effective in hypocitraturic stone forming patients. However, gastrointestinal intolerance, long-term treatment and the need to take several pills a day decrease treatment adherence. Thus, dietary citrate sources have been recommended in national and international guidelines. The aim of this study was to systematically review, quantify and summarize available evidence about the effects of non-pharmacological interventions on urinary citrate levels and nephrolithiasis.

Methods: Manual and electronic database searches (MEDLINE / PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus, SciELO, LILACS) were performed for studies published up to July 2014. PRISMA protocol was used for the systematic review. Controlled studies of non-pharmacological therapies that assessed citraturia or the nephrolithiasis recurrence pre and post-intervention were included. For meta-analysis of the results, we used the fixed and random effects with a 95% confidence interval (95% CI). Heterogeneity among subgroups was analyzed with I-squared (I^2). Publication bias was assessed by using funnel plot graphic. We used a 5% level to denote statistical significance.

Results: Of the 445 studies initially identified, 13 were included (358 participants, mean age 43 ± 11 years). Non-pharmacological therapies were sub-grouped into: fruit juices, soft drinks and sodas, mineral water, high fiber diet and low animal protein diet, and a plant extract). Six studies (6/13) reported effects in individuals without nephrolithiasis. Fruit juices increased citraturia in 167.2 (65.4 to 269) mg/day, despite the high heterogeneity observed in studies that reported this effect ($I^2=88.1\%$, $p<0.001$).

Conclusion: We found no evidence that non-pharmacological approach, when considered globally, causes rise in urinary citrate levels or reduces urinary stone recurrence. In the subgroup of commercial fruit juices, which had high heterogeneity, there was an increase of citraturia. Methodological characteristics of the primary studies may have contributed to the inconsistency of the results. It is therefore necessary that further studies be conducted using non-

pharmacological approach, but with more rigorous design, so that their results allow conclusions applicable to clinical practice.

Keywords: citrate, nephrolithiasis, non-pharmacological treatment, systematic review, meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

A litíase urinária pode ser conceituada como a presença de um ou mais cálculos no interior do aparelho urinário. Cálculos são estruturas compostas de cristais, que alcançaram tamanho suficiente para causar sintomas ou serem percebidas por técnicas de imagem radiográficas. A nefrolitíase (NL) possui alta prevalência e sua etiologia é multifatorial e complexa. Fatores genéticos, dietéticos, socioeconômicos e constitucionais são considerados importantes para a formação de cálculos urinários.(Carvalho, 2010)

Habitualmente, a litíase urinária é considerada uma condição de bom prognóstico, mas algumas de suas complicações são causas de remoção cirúrgica dos rins e contribuem para a perda de função renal e progressão para doença renal crônica. Além disso, a litíase urinária tem repercussão sistêmica, e há estudos que investigaram a relação entre NL e síndrome metabólica, cujos componentes têm se tornado progressivamente mais reconhecidos e independentemente associados com o risco de litíase.(Sakhaee, 2008) Existem evidências recentes que correlacionam o histórico de NL a um aumento estatisticamente significativo de aterosclerose, hipertensão arterial, infarto miocárdico e doença cardíaca crônica.(Ferraro, Taylor, Eisner, *et al.*, 2013)

Além das repercussões clínicas, também é significativo o impacto econômico da NL.(Carvalho, 2010) Nos Estados Unidos, mais de 1% dos adultos em fase produtiva recebeu tratamento para NL em 2000, e em 30% destes, cada indivíduo perdeu cerca de 19 horas de trabalho e gerou gasto de pelo menos US\$ 3.500 com o tratamento da litíase.(Saigal *et al.*, 2005) Em 2005, somando-se atendimentos ambulatoriais e hospitalares, a litíase urinária representou gastos de mais de US\$ 2 bilhões.(Pearle *et al.*, 2005) No Brasil, dados do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) demonstram que em 2010 foram gastos R\$ 30 milhões em internações hospitalares relacionadas à litíase urinária.(Korkes *et al.*, 2011)

A hipocitraturia é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de cálculos renais, e está presente em 20–60% dos pacientes com nefrolitíase.(Rudman *et al.*, 1982; Pak, 1991b; Pak, 1991a; Pak, 1994; Pak *et al.*, 2003; Curhan *et al.*, 2008; Zuckerman *et al.*, 2009) O citrato previne o desenvolvimento de cálculos renais através da formação de complexos de citrato

de cálcio, que por sua vez aumentam a solubilidade e reduzem a quantidade de cálcio livre na urina. O citrato também evita a nucleação do oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, e interfere na adesão do oxalato de cálcio às células epiteliais tubulares.(Ryall, 1997; Zuckerman *et al.*, 2009; Kurtz *et al.*, 2011)

Hipocitraturia é geralmente definida como a excreção urinária de citrato inferior a 320 mg/dia (Zuckerman *et al.*, 2009). O nível médio de excreção diária em indivíduos saudáveis é de 600 mg/dia; este nível deveria ser considerado o mínimo desejável para pacientes com nefrolitíase.(Pearle *et al.*, 2014).

Dietas com alto teor de proteínas de origem animal geram elevada carga ácida, que pode levar à acidose metabólica e redução da excreção de citrato. Estas dietas geralmente se associam a alto conteúdo de sódio, o que também favorece ao desenvolvimento de hipocitraturia.(Sakhaee, Harvey, *et al.*, 1993; Sakhaee, Williams, *et al.*, 1993; Reddy *et al.*, 2002; Zuckerman *et al.*, 2009; Kurtz *et al.*, 2011)

Apesar de poder ser causa de hipocitraturia, a dieta também pode ser fonte adequada de citrato, principalmente sob a forma de frutas e vegetais, que são ricos em fibras e em substâncias alcalinas.(Sakhaee, Williams, *et al.*, 1993; Hess *et al.*, 1994; Meschi *et al.*, 2004; Baia L *et al.*, 2012) O suco de limão e o suco de laranja são fontes comumente reconhecidas de citrato, embora outras frutas ricas neste elemento (*grapefruit*, *cranberry*, groselha preta, amora) já tenham sido testadas em relação aos seus efeitos sobre os fatores de risco litíase renal. O limão fornece grandes quantidades de citrato e pode prevenir a formação de cálculos de cálcio e também de ácido úrico.(Pak e Peterson, 1986; Pak, Sakhaee, *et al.*, 1986; Penniston *et al.*, 2007; Penniston *et al.*, 2008; Heilberg *et al.*, 2013) Os efeitos da laranja são controversos, pois apesar de fornecer citrato, também é fonte de oxalato e de alta carga calórica, indesejáveis em pacientes litíasicos.(Wabner *et al.*, 1993; Curhan *et al.*, 1998; Baik *et al.*, 2000)

Entre as orientações gerais iniciais aos pacientes formadores de cálculos, costuma-se recomendar restrição de sódio, proteínas de origem animal e frutose, consumo normal de cálcio, e aumento da ingestão de líquidos e cítricos.(Pak, 1998; Kurtz *et al.*, 2011; Trinchieri, 2013)

Vários estudos têm demonstrado que a hipocitraturia pode ser corrigida pela administração de citrato(Pak *et al.*, 1985; Preminger *et al.*, 1985; Preminger *et al.*, 1988; Barcelo *et al.*, 1993; Whalley *et al.*, 1996; Ettinger *et al.*, 1997; Lee

et al., 1999; Fink *et al.*, 2009) ou outra terapia alcalina (Cicerello *et al.*, 2010; Pinheiro *et al.*, 2013), e por modificações dietéticas (Breslau *et al.*, 1988; Kurtz *et al.*, 2011). Além disto, a terapia com citrato também reduz a taxa de formação de cálculos urinários.(Preminger *et al.*, 1985) Entretanto, a adesão à medicação não é satisfatória (Barcelo *et al.*, 1993), principalmente devido à ocorrência de efeitos colaterais relacionados ao trato digestivo superior (Ettinger *et al.*, 1997) e pelo custo elevado.(Kurtz *et al.*, 2011)

Por estes motivos, a abordagem não-farmacológica da hipocitraturia com modificações na dieta e fontes de citrato mais toleráveis e de menor custo é um assunto de grande interesse. O objetivo deste trabalho foi revisar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis a respeito do efeito de intervenções não farmacológicas sobre os níveis de citrato urinário.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi revisar, quantificar e sumarizar de modo sistemático as evidências disponíveis a respeito das intervenções não farmacológicas sobre os níveis urinários de citrato e a recorrência de nefrolitíase.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A NL é uma das doenças mais comuns do trato urinário, e sua incidência vem aumentando nos últimos anos. Atinge 10 a 15% da população e a maior incidência ocorre entre a terceira e quinta décadas, com taxa de recorrência de 50% em 10 anos em indivíduos não tratados.(Sutherland *et al.*, 1985) Nos últimos anos vem sendo registrado o aumento da ocorrência de NL entre as mulheres. Apesar de se manter o predomínio entre os homens, houve um significativo aumento na prevalência de nefrolitíase entre as mulheres, pois a proporção de NL entre homens e mulheres caiu de 1,7:1 para 1,3:1.(Scales *et al.*, 2007; Scales *et al.*, 2012; Roudakova *et al.*, 2014). O aumento desproporcional em mulheres parece estar relacionado à maior prevalência de obesidade nesta população.(Roudakova *et al.*, 2014), o que reflete a inadequação dos hábitos de vida modernos, ocasionando a epidemia de obesidade e síndrome metabólica, que desempenham papel significativo no aumento do risco de NL.(Meydan *et al.*, 2003; Taylor *et al.*, 2005; Weinberg *et al.*, 2014)

A ocorrência da NL apresenta acentuada variação geográfica e sazonal, relacionada à combinação de fatores genéticos (raciais) e ambientais (clima e dieta).(Carvalho, 2010; Carvalho *et al.*, 2015) Por exemplo, o risco de NL parece ser menor na Ásia (1-5%) do que na Europa (5-9%) e América do Norte (12% no Canadá e 13% nos Estados Unidos). No Oriente Médio há países com taxas de risco de até 20%.(Robertson *et al.*, 1994) Além disto, estima-se que o aumento da temperatura ambiental causado pelo aquecimento global produzirá um impacto de cerca de 2 milhões de novos casos de NL até 2050.(Brikowski *et al.*, 2008; Carvalho, 2010)

Em resumo, os dados obtidos em vários países são concordantes em apontar aumento na frequência de urolitíase nos últimos anos, relacionado a múltiplas causas. Porém, como atualmente estão disponíveis métodos de imagem mais sensíveis, deve ser considerada a possibilidade de que a detecção dos cálculos seja mais acurada nos dias de hoje, elevando as estimativas de ocorrência.(Carvalho, 2010) Também deve ser assinalada a existência de NL

ainda não detectada, pois cálculos assintomáticos podem ser descobertos em cerca de 10% de ecografias abdominais solicitadas por motivos variados e sem a suspeita clínica de NL.(Bansal *et al.*, 2009; Carvalho, 2010)

Tradicionalmente, a NL é vista como uma condição aguda e benigna, apesar de provocar crises periódicas de cólica intensa e incapacitante. Porém, a NL parece estar envolvida com prognóstico geral e renal mais reservado, pois há evidências de que indivíduos litíasicos apresentam maior risco de doença renal crônica, hipertensão arterial e doença coronariana.(Sakhaee, 2008)

3.2 FISIOPATOGENESE DA NL

A formação de cálculos ocorre por desequilíbrio entre a solubilidade e a precipitação de sais na urina. Os rins têm como função conservar água e excretar elementos de baixa solubilidade, principalmente os sais de cálcio, durante condições variáveis de clima, dieta e atividade física. Quando a excreção de sais ou a conservação de água aumenta, os cristais se formam. Estes podem então crescer e se agregar para formar um cálculo.(Carvalho *et al.*, 2015)

A litogênese é um fenômeno complexo, que envolve várias etapas. O principal fator que desencadeia a formação de um cálculo urinário é a supersaturação das substâncias habitualmente presentes na urina, como o oxalato de cálcio.(Carvalho *et al.*, 2015) Esta saturação chega a um ponto em que a concentração dos sais em relação ao solvente é tão alta, que é ultrapassada a capacidade de manter os solutos dissolvidos.(Menon *et al.*, 2002; Basavaraj *et al.*, 2007) A supersaturação da urina é um dos principais motivos pelos quais a ingestão insuficiente de líquidos e a diurese reduzida e concentrada contribuem de forma significativa para a litogênese.

Para que essa cascata fisiopatológica ocorra, existe a necessidade da presença dos chamados fatores litogênicos, que podem ser dietéticos, genéticos, epidemiológicos e metabólicos, como a hiperexcreção de cálcio, oxalato, ácido úrico ou baixa excreção de inibidores da cristalização, entre os quais destacam-se o citrato e o magnésio.(Robertson e Peacock, 1972; Coe, Parks e Asplin, 1992; Kok *et al.*, 1994; Asselman *et al.*, 2003; Kumar *et al.*, 2005; Sheng *et al.*, 2005)

De modo geral, a urina possui a capacidade peculiar de manter em suspensão uma quantidade muito maior de solutos em comparação com a água pura, podendo assim receber grandes concentrações de sais sem haver precipitação.(Menon *et al.*, 2002) Isto se deve à presença de substâncias inibidoras da cristalização urinária (QUADRO 1), como o citrato, magnésio, glicosaminoglicanos e osteopontina, que inibem a precipitação de sais e a formação de cálculos.(Basavaraj *et al.*, 2007) Esta atividade inibidora ocorre pela interação das substâncias protetoras com a superfície dos cristais, mantendo-os afastados entre si e impedindo sua nucleação espontânea ou, se isto ocorrer, prevenindo o crescimento e agregação posteriores.(Bandi *et al.*, 2008) Desta forma, os cristais são eliminados pelo fluxo constante de urina.(Boim *et al.*, 2010) A influência favorável dos inibidores pode ser observada no fato de que, embora a urina da maioria da população seja supersaturada em relação a vários sais, poucos indivíduos formam cálculos. Dependendo do equilíbrio entre inibição e promoção, a cristalização será favorecida ou não.(Carvalho, 2010)

Apesar da proteção oferecida pelos fatores inibidores, determinadas condições físico-químicas urinárias favorecem a agregação e crescimento de cristais, levando à formação do cálculo.(Matlaga *et al.*, 2007; Boim *et al.*, 2010)

QUADRO 1 – INIBIDORES DA CRISTALIZAÇÃO URINÁRIA*

Baixo Peso Molecular	Alto Peso Molecular
Citrato	Osteopontina
Pirofosfato	Nefrocalcina
Magnésio	Glicosaminoglicanos
	Proteína de Tamm-Horsfall
	Fragmentos urinários de protrombina

* Adaptado de (Carvalho, 2010)

Uma das hipóteses atuais a respeito da litogênese supõe que o cálculo renal é uma forma patológica e ectópica de biomineralização, cuja formação é desencadeada pela presença de espécies reativas de oxigênio (ERO) e pelo desenvolvimento de estresse oxidativo (EO).(Gambaro *et al.*, 2008; Khan, 2014) Sob condições normais, a produção de ERO é estritamente controlada,

aumentando onde e quando for necessária. Porém, a exposição do epitélio tubular a altas concentrações de cálcio, oxalato ou fosfato induz à produção excessiva de ERO, atuando na formação, crescimento e retenção dos cristais, e interferindo com a produção dos moduladores da cristalização. Com a redução relativa na capacidade antioxidante, resultam lesão renal e inflamação.(Khan, 2012; Khan, 2014)

Os produtos decorrentes da lesão e degradação celular aceleram a cristalização na luz tubular e bloqueiam os túbulos e as aberturas tubulares nas extremidades das papilas, formando os tampões de Randall. Nestas circunstâncias, as células epiteliais das alças de Henle e ductos coletores e as células endoteliais dos vasos sanguíneos podem se tornar osteogênicas, dando origem às placas de Randall (PR). O crescimento da PR é mantido pela mineralização do colágeno depositado, como resultado da inflamação e fibrose.(Khan, 2014)

3.2.1 Tipos de cálculos

A maioria dos cálculos renais é de constituição mista, e cerca de 20% são constituídos de apenas um mineral. Os cálculos formados por deposição de cálcio correspondem a cerca de 80-90% dos casos (Miller *et al.*, 2009; Coe *et al.*, 2010; Miller *et al.*, 2010; Worcester *et al.*, 2010) e na maioria das vezes são compostos por oxalato de cálcio, formados em urina com pH normal ou ácido. Os cálculos de cálcio são habitualmente arredondados, radiodensos e não costumam apresentar aspecto coraliforme.(Carvalho, 2010; Pearle *et al.*, 2012)

O oxalato de cálcio pode ser encontrado na forma monohidratada (whewellita) ou di-idratada (weddelita), assim como em combinação com ácido úrico ou fosfato de cálcio. A análise da PR demonstra ser habitualmente constituída por um núcleo de fosfato de cálcio (5%) com corpo de oxalato de cálcio (95%).(Curhan, 2015) Em menos de 5% dos casos, os cálculos à base de cálcio podem ser de fosfato de cálcio (apatita ou brushita), formados na presença de urina alcalina, encontrados em condições específicas como a acidose tubular renal distal ou hiperparatireoidismo primário. Geralmente não estão associados aos cálculos de ácido úrico devido a diferenças na solubilidade dependente do

pH para estas duas substâncias.(Worcester *et al.*, 2010) Os fatores de risco habitualmente presentes para a formação de cristais de oxalato de cálcio são: baixo volume urinário, alta excreção urinária de cálcio, e baixa excreção urinária de citrato. Para a formação de cálculos de fosfato de cálcio, os fatores de risco são: baixo volume urinário, alta excreção urinária de cálcio, e baixa excreção urinária de citrato, pH urinário alcalino, e excreção aumentada de fósforo.(Curhan, 2015)

Os cálculos de ácido úrico correspondem a 10-15% dos casos, e podem ser puros ou conter quantidades variáveis de cálcio. São radiotransparentes, não visíveis à radiografia simples dos rins, e aparecem na urografia excretora como falhas de enchimento. Os fatores de risco para a formação dos cristais de ácido úrico são: baixo volume urinário, alta excreção urinária de ácido úrico, e, mais importante, pH urinário baixo. Os cristais de ácido úrico são sensíveis ao pH, isto é, somente se formam em urinas ácidas ($\text{pH} < \text{ou} = 5,5$). (Curhan, 2015)

Os cálculos de estruvita são formados por fosfato amônio-magnésiano e representam aproximadamente 10% dos cálculos. Estes cálculos são pouco radiodensos, grandes e caracteristicamente coraliformes. Estes cristais se formam na presença de bactérias produtoras de urease (p.ex., *Proteus mirabilis*) no trato urinário superior. Prevalecem nas mulheres, devido ao risco mais elevado de infecções do trato urinário do que em homens.(Curhan, 2015)

Os cálculos de cistina constituem aproximadamente 1% do total. São raros, pouco radiopacos à radiografia de rins, ureteres e bexiga (RUB), com aspecto de vidro moído (*ground-glass*). (Ahmed *et al.*, 2006)

3.2.2 Fatores de risco

A formação de cálculos no trato urinário requer a presença de um ou mais fatores de risco, identificados através da análise da composição química da urina de 24 horas e seu volume. Estes fatores de risco causam aumento da saturação urinária em relação a um determinado sal, ou promovem a diminuição da atividade inibidora da urina.(Carvalho *et al.*, 1999)

3.2.2.1 Baixo volume urinário

A NL é um distúrbio do equilíbrio entre a concentração de soluto e a capacidade de solubilidade pela urina (a concentração de soluto excede o produto de solubilidade e acarreta a formação de uma fase sólida), assim como uma desproporção entre os inibidores e promotores da cristalização, aglomeração e crescimento facilitados na presença de baixo volume de urina.(Carvalho, 2010; Ratkalkar *et al.*, 2011) O baixo volume urinário é um importante fator de risco para NL, e em 15% dos casos é o único fator de risco identificado.(Levy *et al.*, 1995) Estudos epidemiológicos revelam maior incidência de cálculos renais quando o volume urinário é inferior a 1.000 ml ao dia, mesmo nos indivíduos sem alterações metabólicas urinárias.(Curhan, 2007) Ao mesmo tempo, com diurese diária superior a 2.500 ml, os índices de saturação se aproximam do normal, mesmo em indivíduos portadores de fatores de risco para NL como hipercalciúria ou hiperuricosúria.(Werness *et al.*, 1985)

3.2.2.2 Hipercalciúria

Hipercalciúria primária ou idiopática (normocalcêmica) é a excreção urinária de cálcio superior a 4 mg/kg/dia ou 300 mg/dia no homem e 250 mg/dia na mulher. Cerca de 5% dos indivíduos normais apresentam hipercalciúria, mas entre os indivíduos litíasicos este distúrbio é encontrado em 50%.(Coe *et al.*, 2004; Worcester *et al.*, 2008) Apesar deste conceito de hipercalciúria ser comumente utilizado para classificar e tratar os pacientes, algumas observações devem ser feitas. Primeiramente, a hipercalciúria é uma variável contínua, de distribuição gaussiana na população litíásica e não gaussiana nos adultos saudáveis, e os limites estabelecidos são arbitrários.(Robertson e Morgan, 1972; Coe, 1977; Antonelli *et al.*, 2014) Em segundo lugar, muitos dos indivíduos classificados como hipercalciúricos não desenvolvem NL e alguns trabalhos observacionais não demonstraram diferença significativa entre a calciúria dos portadores de cálculos renais e a dos controles.(Vezzoli *et al.*, 2008) De qualquer modo, níveis urinários de cálcio acima da média podem contribuir para formação de cálculos, mesmo que

abaixo dos níveis definidos para hipercalciúria, e tratamentos que visem diminuí-los são benéficos.(Carvalho, 2010; Carvalho *et al.*, 2015)

Até 40% dos pacientes com hipercalciúria idiopática apresentam história familiar positiva de cálculos renais. Evidências clínicas e experimentais indicam que a hipercalciúria é de herança genética complexa. Entre alguns dos genes possivelmente envolvidos, podemos citar o gene responsável pela expressão do receptor para a vitamina D, do gene para o receptor do sensor de cálcio (*calcium-sensing receptor*), mutações no cotransportador Na-Pt-2a e no gene responsável pela expressão dos canais de cloro CC-5, associados à NL ligada ao cromossomo X (doença de Dent).(Scheinman, 1999; Devuyst *et al.*, 2007)

As condições clínicas associadas à hipercalciúria hipercalcêmica compreendem 5% do total das hipercalciúrias e são representadas basicamente pelo hiperparatireoidismo primário (mais de 90% dos casos). Menos frequentemente pode estar associada à sarcoidose, imobilização prolongada, intoxicação por vitamina D e hipertireoidismo.(Carvalho, 2010)

3.2.2.3 Hiperoxalúria

Hiperoxalúria é definida como excreção de oxalato maior que 40 mg/dia.(Arrabal-Polo *et al.*, 2013) A maioria dos portadores de NL possui níveis normais de oxalato na urina. Entretanto, a solubilidade do oxalato (quando ligado ao cálcio) em solução aquosa é de apenas 5 mg/litro, o que torna a urina permanentemente supersaturada com este íon.(Sakhaee, 2009)

O oxalato é um ácido orgânico dicarboxílico, cujo interesse biológico é praticamente limitado à sua participação na formação de cálculos renais. Em indivíduos normais, grande parte do oxalato urinário provém do metabolismo endógeno da glicina, glicolato, hidroxiprolina e ácido ascórbico, que ocorre no interior de peroxissomos hepáticos.(Asplin, 2002) A ingestão diária de oxalato varia de 50 a 100 mg/dia. Um estudo revelou que a absorção de oxalato dietético em voluntários normais e em indivíduos portadores de NL foi de 8% e 10,2%, ($P<0,001$), respectivamente.(Voss *et al.*, 2006) A hiperoxalúria pode resultar de consumo excessivo de oxalato e de baixa ingestão de cálcio. Também pode ocorrer após ressecção intestinal, doença de Crohn ou síndromes disabsortivas,

situações em que ocorre ligação do cálcio com a gordura presente na luz intestinal e hiperabsorção do oxalato livre através da mucosa colônica que se torna hiperpermeável, devido aos ácidos graxos e sais biliares não absorvidos no íleo distal.(Carvalho, 2010) Mais recentemente, tem sido relatada hiperoxalúria devida à malabsorção de gorduras em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, com elevação na taxa de formação de cálculos.(Lieske *et al.*, 2008; Patel *et al.*, 2009) Entretanto, baixo volume urinário e hipocitraturia podem ser concomitantes com estas alterações. Raramente a hiperoxalúria decorre de doenças raras, de herança autossômica recessiva.(Milliner *et al.*, 2001; Bhasin *et al.*, 2015)

3.2.2.4 Hiperuricosúria

Corresponde à excreção urinária de ácido úrico maior que 800 mg/dia para homens e 750 mg/dia para mulheres. O ácido úrico é o produto final da degradação de purinas em humanos. Em pH urinário ácido, a forma não-dissociada do ácido úrico predomina e é pouco solúvel (apenas 96 mg/litro), podendo levar à cristalúria e à formação de cálculo renal, mesmo com taxas de excreção normais.(Asplin, 1996)

Nos últimos anos, tem sido observado aumento na frequência de cálculos de ácido úrico entre indivíduos obesos e portadores de síndrome metabólica e diabetes mellitus do tipo 2. Nestes grupos, o fator causal mais importante é o pH urinário persistentemente baixo.(Sakhaee *et al.*, 2008) Este achado parece estar relacionado a um defeito na excreção da amônia e à ocorrência de maior secreção ácida urinária em portadores de diabetes e síndrome metabólica, diminuindo a capacidade tampão da urina.(Maalouf *et al.*, 2004) Possíveis mecanismos para este efeito são a resistência à ação da insulina e a lipotoxicidade renal. Por outro lado, o pH urinário constantemente baixo parece ser necessário, mas não suficiente, já que apenas uma fração dos indivíduos com síndrome metabólica e urina ácida desenvolve NL. A presença de outros fatores promotores ou a deficiência de inibidores da cristalização urinária talvez sejam também necessárias para a formação de cálculos nestes indivíduos.(Sakhaee, 2009)

Níveis elevados de ácido úrico na urina podem contribuir para a formação de cálculos de oxalato de cálcio. Várias teorias têm sido propostas para explicar o fato, entre elas, a de que os cristais de ácido úrico formariam um núcleo inicial para deposição de oxalato de cálcio ou que absorveriam inibidores da cristalização urinária. (Ryall *et al.*, 1991)

3.2.2.5 Hipocitraturia

A hipocitraturia é definida como excreção de citrato inferior a 320 mg/dia. O citrato é um potente inibidor da cristalização, além de ser uma fonte de álcali na urina. (Tiselius *et al.*, 1993) O citrato diminui a supersaturação urinária ao formar sais solúveis com o cálcio, inibindo diretamente a cristalização do oxalato de cálcio. Desta forma, há redução no número de partículas formadas, assim como interferência em seu crescimento e capacidade de agregação. (Pak, 1987)

De modo geral, a hipocitraturia está presente em 20-60% dos casos de NL. (Zuckerman *et al.*, 2009), sendo na maioria das vezes classificada como idiopática ou essencial. (Rudman *et al.*, 1982)

O citrato é um ácido tricarboxílico (TCA), sintetizado nas mitocôndrias e excretado na urina. (Krebs *et al.*, 1938; Krebs *et al.*, 1980; Zuckerman *et al.*, 2009) Através de seu metabolismo no ciclo do TCA, o citrato produz energia por reações de redução, gerando CO₂ e H₂O no processo. (Nieth *et al.*, 1966)

No sangue sua concentração é relativamente constante, e a maior parte do citrato se encontra sob a forma de complexos com íons bivalentes, como o cálcio e o magnésio. O citrato é livremente filtrado pelo glomérulo, e 65% a 90% da carga filtrada é reabsorvida. (Simpson, 1983; Hamm, 1990) A excreção de citrato é regulada principalmente pela quantidade de reabsorção no túbulo proximal. (Brennan *et al.*, 1986; Zuckerman *et al.*, 2009)

O trânsito de citrato através da membrana apical do túbulo proximal é principalmente realizado por um transportador dicarboxilato dependente de sódio (NADC-1). (Simpson, 1983) A reabsorção do citrato pela membrana apical é um processo eletrogênico que exige o transporte ativo altamente dependente do pH. (Simpson, 1983) A ligação de três íons sódio induz uma alteração na conformação da proteína NADC, o que permite o seu cotransporte com uma

molécula divalente, não complexada (citrato⁻²). (Hirayama *et al.*, 1986; Zuckerman *et al.*, 2009) Esse movimento de íons cria a transferência de uma carga positiva para dentro da célula, contando com uma adenina trifosfatase sódio/potássio basolateral para manter a neutralidade elétrica. A quantidade de citrato divalente (citrato⁻²) transportada é maior que a de citrato trivalente (citrato⁻³). (Barac-Nieto, 1984) A maior parte do citrato existe sob forma de citrato⁻³ no túbulo renal, devido ao fato de o pKa do citrato ser de 5,6 e esta propriedade demonstra o importante papel do pH na regulação da absorção do citrato no néfron. (Hamm, 1990) Uma vez absorvido através da membrana apical do túbulo proximal, o transporte no lado basolateral nas células tubulares proximais é eletroneutro, em sua forma trivalente, dependente de sódio e não afetado por alterações no pH. (Jorgensen *et al.*, 1983)

A maior parte do citrato absorvido no rim irá passar para dentro das mitocôndrias para ser utilizado no ciclo do TCA. (Simpson, 1983) No citoplasma, uma pequena porção do citrato é convertida em oxalo-acetato pela enzima adenosina-trifosfato citrato-liase, tornando-se substrato para a gluconeogênese. (Melnick *et al.*, 1996; Zuckerman *et al.*, 2009)

Acredita-se que a absorção de citrato no intestino delgado utilize o mesmo transportador NADC que o túbulo proximal. (Pajor, 1995; Pajor, 1996; Pajor *et al.*, 1996) Cerca de três horas após uma carga oral de citrato ocorre a absorção de mais de 95% do citrato administrado, independentemente de o indivíduo ser normal ou formador de cálculos. (Fegan *et al.*, 1992; Sakhaee *et al.*, 1992) Pacientes com síndromes de má-absorção intestinal tendem a ter baixa excreção de citrato na urina (Rudman *et al.*, 1980), possivelmente pelo efeito da perda gastrointestinal de bicarbonato sobre o estado ácido-básico (Sakhaee, Harvey, *et al.*, 1993; Sakhaee, Williams, *et al.*, 1993; Usui *et al.*, 2003) Ao contrário do que ocorre com o transporte renal de citrato, há evidências de saída de citrato pelos enterócitos. (Wolffram *et al.*, 1994).

A modulação da excreção de citrato no rim é influenciada por vários fatores, mas o pH (sistêmico, tubular e intracelular) possui o impacto mais forte. A acidose diminui a excreção renal de citrato, enquanto a alcalose aumenta. (Crawford *et al.*, 1959; Dedmon *et al.*, 1962) Existem vários mecanismos através dos quais o pH exerce esses efeitos. Como mencionado anteriormente, o citrato é reabsorvido através do cotransportador de citrato de sódio como citrato⁻², mas existe no interior dos túbulos renais predominantemente como citrato⁻³. A diminuição do pH tubular

aumenta a concentração de citrato²⁻ disponível para o transporte e reduz a concentração de citrato³⁻, limitando assim a sua inibição competitiva. Mesmo pequenas reduções no pH tubular (7,4 a 7,2) aumentam significativamente a reabsorção tubular.(Brennan *et al.*, 1988) A acidose aguda está associada com um aumento da atividade do transportador NADC (Jenkins *et al.*, 1985), e a acidose crônica leva a um aumento no ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do transportador, e do próprio transportador.(Aruga *et al.*, 2000)

Além do aumento da capacidade de transporte de citrato em estados acidóticos, a acidose estimula o metabolismo citrato.(Simpson, 1983) A alcalose produz efeitos opostos, em parte através da regulação da enzima aconitase mitocondrial, que é a enzima responsável pela primeira etapa do metabolismo do citrato nas mitocôndrias, e que é dependente de pH (Melnick *et al.*, 1998). A acidose aumenta a atividade desta enzima, enquanto o aporte alcalino diminui a atividade e a quantidade desta enzima, inibindo assim o metabolismo de citrato.(Melnick *et al.*, 1998) A hipocalcemia produz efeitos semelhantes, sugerindo um forte componente intracelular na regulação do metabolismo do citrato pelo pH.(Simpson, 1983; Melnick *et al.*, 1996; Melnick *et al.*, 1998)

Na maioria dos pacientes a hipocitraturia é de origem idiopática, mas há várias causas para este distúrbio, como a acidose tubular renal distal (ATRD), hipocalcemia, doenças gastrointestinais, dieta rica em proteínas de origem animal, dietas ricas em sódio (Sakhaee, Harvey, *et al.*, 1993), polimorfismos de genes reguladores dos receptores da vitamina D (Jackman *et al.*, 1999; Ruggiero *et al.*, 1999; Nishijima *et al.*, 2002), drogas, doença renal crônica e outras.(Zuckerman *et al.*, 2009)

3.2.2.6 Infecção

Cálculos primariamente associados à infecção são formados por fosfato amônio magnésiano (estruvita ou fosfato triplo) ou mais raramente por apatita (fosfato de cálcio). Estes cálculos possuem crescimento rápido, podem ocupar todo o sistema coletor (coraliformes) e causar infecções urinárias de repetição, abscessos perinéfricos, urosepse e insuficiência renal progressiva.(Carvalho, 2010) Sua formação está relacionada à infecção por bactérias produtoras de urease

(usualmente do gênero *Proteus*, *Providencia* ou *Klebsiella*, quase nunca *Escherichia coli*) que desdobram a ureia em amônia, tornando o pH urinário alcalino e favorecendo a cristalização com fosfato e magnésio para formar a estruvita. (Nishiura *et al.*, 2016) Como a urease metaboliza a ureia em uma molécula de dióxido de carbono e duas moléculas de amônia, a reação final geralmente eleva o pH urinário para cerca de 8,5-9,0. (Curhan, 2015)

3.2.2.7 Cistinúria

A cistinúria é uma doença hereditária, autossômica recessiva, com prevalência variável de 1:2.500 a 1:100.000 indivíduos, caracterizada por hiperexcreção renal de cistina e outros aminoácidos dibásicos (ornitina, lisina e arginina), que leva à formação de cálculos de cistina. (Goodyer *et al.*, 2000) Cálculos de cistina são encontrados em 1-2% dos formadores de cálculos (FC), e em 5-10% das crianças litíasicas. (Worcester, 2015) Na população pediátrica com cálculos de cistina, 50% dos pacientes já apresentaram pelo menos um episódio de cólica nefrética antes de chegarem à adolescência. (Knoll *et al.*, 2005) A excreção urinária normal de cistina situa-se ao redor de 20 mg/dia e a formação de cálculos deve-se à sua baixa solubilidade em pH urinário normal.

3.2.2.8 Medicamentos

Entre os medicamentos, o sulfato de indinavir usado para tratamento de infecção por HIV está associado à formação de cálculos em até 3% dos pacientes. Ingestão excessiva de vitamina A e D, uso de triantereno, furosemida, acetazolamida, topiramato, ciprofloxacina e sulfadiazina podem causar cristalúria e eventualmente NL. (Matlaga *et al.*, 2003; Asplin, 2008) Outros medicamentos com potencial litogênico estão listados no QUADRO 2.

QUADRO 2 – MEDICAMENTOS ASSOCIADOS A CÁLCULOS RENAIIS

Por Cristalização	Por Aumento da Supersaturação
Alopurinol	Acetazolamida
Antiácidos com magnésio	Laxativos
Ceftriaxona	Probenecide
Inibidores de protease	Suplementos de cálcio
Sulfonamidas	Suplementos de vitamina D
Triantereno	Topiramato
	Vitamina C (> 1 g/dia)

* Adaptado de (Carvalho, 2010)

3.2.2.9 Deficiência de proteínas inibidoras da cristalização

Em estudos de portadores de NL recorrente, sem anormalidades metabólicas associadas à formação de cálculos, foram identificadas alterações quantitativas e qualitativas na excreção de nefrocalcina, proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina), osteopontina e bikunina, entre outras. Infelizmente, a purificação e mensuração destas proteínas são procedimentos complexos, estando restritos a laboratórios de pesquisa, e não estão disponíveis na prática clínica habitual. (Carvalho *et al.*, 2002)

3.3 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Mesmo no primeiro episódio de NL já se pode iniciar o aconselhamento dos pacientes a respeito de medidas preventivas e terapêuticas. As recomendações não farmacológicas ou dietéticas para os indivíduos litíasicos habitualmente consistem em aumentar a ingestão líquida para produzir 2-3 litros (l) de urina ao dia, não restringir cálcio, evitar o consumo excessivo de sal e proteína animal, consumo balanceado de cálcio e oxalato e incentivo à ingestão de sucos cítricos. (Baxmann *et al.*, 2013)

O chamado “efeito do ambulatório especializado em NL” (*stone clinic*

effect) refere-se à diminuição da formação e crescimento de cálculos em pacientes que recebem aconselhamento de aumento da ingestão hídrica e de modificação dietética, sem uso de nenhuma medicação.(Hosking *et al.*, 1983) Em nosso meio, este tipo de abordagem diminuiu significativamente a supersaturação urinária para o oxalato de cálcio e a ocorrência de novos cálculos.(Carvalho *et al.*, 2004)

3.3.1 Aumento da ingestão de líquidos

3.3.1.1 Água

O aumento na ingestão hídrica é um componente fundamental na prevenção da calculose urinária, conforme demonstrado em vários estudos.(Borghi *et al.*, 1996; Qiang *et al.*, 2004; Taylor *et al.*, 2006; Bao *et al.*, 2012; Lotan *et al.*, 2013; Ticinesi *et al.*, 2015) O objetivo deste tratamento é modificar a concentração dos fatores litogênicos, através do aumento do volume urinário. O aumento no volume de urina também exerce seu efeito anti-litogênico através da redução do tempo de trânsito do filtrado nos túbulos renais, favorecendo a expulsão dos cristais (Robertson, 2004) e inibindo a formação das PR.(Kuo *et al.*, 2003; Nouvenne *et al.*, 2008)

Conforme mencionado anteriormente, o baixo volume urinário é um importante fator de risco para a formação de cálculos, e a ingestão insuficiente de líquidos é uma de suas principais causas.(Borghi, Meschi, *et al.*, 1999) Alguns dos hábitos de vida dos pacientes litíasicos são diferentes dos indivíduos não litíasicos, e a baixa ingestão de líquidos é um deles. Isto ocorre por vários motivos, entre os quais, por esquecerem de ingerir, possuírem alto limiar para sede, não gostarem de água ou sentirem desconforto abdominal ao ingerirem maior quantidade de líquidos.(Borghi *et al.*, 1996; Meschi *et al.*, 2012) Em alguns casos, os pacientes limitam a quantidade de água ingerida pois a necessidade de urinar com frequência seria incompatível com seu trabalho, como ocorre por exemplo com professores, maquinistas, cirurgiões e motoristas de taxi.(Mc Cauley *et al.*, 2012; Ticinesi *et al.*, 2015)

O aumento do volume urinário reduz a concentração das substâncias pró-

litogênicas e consequentemente diminui a supersaturação urinária, nucleação e precipitação.(Pak *et al.*, 1980; Guerra *et al.*, 2005; Ticinesi *et al.*, 2015) A ingestão de maior quantidade de água pode promover a excreção de citrato, com efeito inibidor adicional sobre a litogênese.(Hamm, 1990; Hess *et al.*, 1994) Além disto, o maior fluxo urinário parece ser efetivo na prevenção da formação das PR.(Evan *et al.*, 2003; Kuo *et al.*, 2003; Coe *et al.*, 2011)

Recomenda-se que a ingestão líquida seja suficiente para a produção diária de pelo menos 2.000 ml de urina.(Borghi *et al.*, 1996; Jacobellis, 2007) Dois estudos, um observacional (Frank *et al.*, 1966) e um de intervenção (Borghi, Meschi, *et al.*, 1999), demonstraram os efeitos benéficos da ingestão de água na prevenção e na recorrência de cálculos. Observou-se também que a taxa de recorrência caiu de 27% para 12% ao se aumentar o volume diário de água ingerida de 1.000 para 2.000 ml/dia durante um período de 5 anos.(Borghi *et al.*, 1996) A água é a bebida mais recomendada, independentemente de seu conteúdo de cálcio ou magnésio.(Ticinesi *et al.*, 2015).

Pode-se argumentar que o aumento no volume urinário provoca a diluição dos inibidores da cristalização, diminuindo os efeitos positivos sobre os sais litogênicos.(Nouvenne *et al.*, 2008) Porém, observações em indivíduos normais e em portadores de litíase cálcica idiopática contestam este argumento, pois: a) o nível de supersaturação necessário para promover nucleação espontânea de oxalato de cálcio em urina diluída é maior do que o necessário na urina não diluída dos mesmos indivíduos (Pak *et al.*, 1980); b) a quantidade de oxalato que deve ser acrescentada na urina diluída para produzir cristalização de oxalato de cálcio *in vitro* é mais alta que a necessária na urina não diluída (Borghi, Guerra, *et al.*, 1999); c) o poder inibidor das macromoléculas extraídas da urina diluída não é quantitativamente diferente daquele das moléculas extraídas de urina não diluída (Borghi, Guerra, *et al.*, 1999), e d) o número de cristais de oxalato de cálcio e agregados cristalinos produzidos com uma carga de oxalato *in vitro* é significativamente menor em urina diluída do que em urina não diluída.(Nouvenne *et al.*, 2008)

3.3.1.2 Suco cítricos (limão, laranja, *grapefruit*)

O tratamento medicamentoso da NL cálcica hipocitrátúrica pode exigir grande número de comprimidos de citrato ao longo do dia, o que eleva o custo e diminui a aderência dos pacientes. Sucos e bebidas que contêm citrato podem ser úteis como tratamento adjuvante na NL, reduzindo a necessidade do uso de citrato medicamentoso.

As frutas cítricas poderiam representar uma alternativa natural ao citrato de potássio no manejo da NL, pois são melhor toleradas e de menor custo do que o citrato medicamentoso.(Trinchieri *et al.*, 2002) As frutas mais testadas com esta finalidade e que possuem maior quantidade de citrato são o limão e a laranja.(Haleblian *et al.*, 2008; Penniston *et al.*, 2008) Outras frutas cítricas e não cítricas já foram testadas, entre elas, *grapefruit* (toranja), maçã, ameixa, *cranberry* (oxicoco), amora e melão.(Massey *et al.*, 1998; Kessler *et al.*, 2002; Honow *et al.*, 2003; Baia L *et al.*, 2012)

3.3.1.2.1 Suco de limão / limonada

O termo “*lemon*” encontrado na literatura se refere ao limão siciliano, de cor amarela e maior tamanho, que é a variedade mais encontrada no hemisfério norte. O termo “*lime*” se refere ao limão Taiti, de menor tamanho e cor esverdeada, que é a variedade mais encontrada no Brasil e hemisfério sul.(Limão, 2015)

Há relatos de que o suco de limão pode ser protetor contra a formação de cálculos de oxalato de cálcio ou ácido úrico através de um efeito sobre a alcalinização da urina e promoção da excreção de citrato.(Penniston *et al.*, 2007) (Mazdak *et al.*, 2006; Touhami *et al.*, 2007) De todos os sucos cítricos, o suco de limão parece ter a quantidade mais alta de citrato e por este motivo o tratamento com limonada ou suco de limão parece ser um potencial tratamento para a hipocitraturia. A suplementação de suco de limão tem sido estudada na NL como possível alternativa ao uso de citrato de potássio em indivíduos intolerantes a esta medicação, resultando em efeito protetor contra a formação de cálculo, apesar de este ser menos efetivo do que com o citrato de

potássio.(Kang *et al.*, 2007) Em contrapartida, há estudos que concluíram que a limonada reduz o risco litogênico apenas pelo aumento do volume urinário, e que não é efetiva na elevação da citraturia.(Koff *et al.*, 2007)

Outros autores encontraram resultados díspares. Em um estudo com 12 pacientes, foi avaliado o uso de suco de limão (118 ml de suco puro de limão e 1.882 ml de água), consumido diariamente de modo uniforme, ao longo de 6 dias. O suco de limão contém cerca de 5x a quantidade de citrato quando comparado à laranja, é barato e geralmente bem tolerado. Dos 12 pacientes, 11 apresentaram aumento do citrato urinário, de 142 mg/dia para 346 mg/dia com o tratamento ($p<0,001$), com boa tolerância, exceto por dois casos de desconforto epigástrico, que não necessitaram de suspensão do suco.(Bandi *et al.*, 2008)

Para investigar se o suco de limão poderia ser uma alternativa ao citrato de potássio medicamentoso em pacientes litiásicos hipocitratúricos, foram comparados 3 grupos de pacientes avaliados por 3 meses: o primeiro grupo recebeu 85 ml de suco de limão (60 mEq/dia), e o segundo grupo recebeu 60 mEq/dia de citrato de potássio medicamentoso. O grupo 3 recebeu apenas orientações dietéticas. Houve elevação de citraturia nos 3 grupos, da ordem de 2,5 vezes de aumento no grupo do suco, 3,5 vezes no grupo de citrato medicamentoso, e 0,8 vezes no grupo da orientação dietética, sugerindo que o suco de limão é uma alternativa em pacientes litiásicos hipocitratúricos.(Aras *et al.*, 2008)

Um outro estudo comparou o efeito do suco de limão em dois grupos: um com suco de limão isolado, e outro grupo com suco e limão juntamente com citrato de potássio medicamentoso. Os participantes dos dois grupos receberam 118 ml de suco de limão (5,9 g de ácido cítrico), e o segundo grupo recebeu também 40 mEq de citrato ao dia. Todos os participantes foram orientados a ingerir pelo menos 2,5 l de água ao dia. Houve aumento da diurese e elevação da citraturia em ambos os grupos, mas comparando a consulta basal e a final, apenas o grupo 2 (suco + citrato de potássio) apresentou mudança significativa na última consulta ($p<0,008$). (Penniston *et al.*, 2007)

Em um estudo retrospectivo foi avaliado o efeito da terapia prolongada com limonada sobre os parâmetros metabólicos urinários e formação de cálculos de 11 pacientes (4 homens e 7 mulheres), pareados com controles

tratados com citrato de potássio por via oral (4 homens e 7 mulheres). Os pacientes usaram tratamento com limonada por 44,4 meses, e o grupo controle usou citrato de potássio por 42,5 meses. Dos 11 pacientes usando limonada, 10 apresentaram aumento nos níveis de citrato (aumento médio de +383 mg/dia). No grupo recebendo citrato de potássio, o aumento médio da citraturia foi 482 mg/dia, $p < 0,001$). Durante o tratamento com limonada, a taxa de formação de cálculos caiu de 1 para 0,13 cálculos por paciente por ano. Este estudo indica que a limonada parece ser uma boa alternativa para pacientes hipocitratúricos que não toleram o citrato de potássio. (Kang *et al.*, 2007)

3.3.1.2.2 Suco de laranja

Em estudo realizado para avaliar o efeito do consumo de suco de laranja na prevenção da NL, 8 homens saudáveis e 3 homens portadores de NL hipocitratúrica participaram de 3 fases de estudo: fase placebo, fase suco de laranja (1,2 l de suco contendo 190 mEq citrato/dia) e citrato de potássio em cápsulas (total de 60 mEq/dia ou 6.480 mg/dia). Comparado com o citrato de potássio, o suco de laranja ofereceu carga alcalina equivalente e causou similar aumento no pH urinário e citrato urinário. O suco de laranja e o citrato de potássio reduziram o ácido úrico não dissociado, mas o suco de laranja aumentou o oxalato urinário sem modificar o cálcio urinário. O citrato de potássio diminuiu o cálcio urinário sem modificar o oxalato urinário. O suco de laranja não teve a mesma capacidade do citrato de potássio em diminuir a saturação de oxalato de cálcio. (Wabner *et al.*, 1993)

Um estudo *cross-over* realizado com formadores de cálculos (FC) comparou os efeitos urinários da suplementação fixa de 400 ml/dia de suco de limão ou mesma quantidade de suco de laranja, demonstrando que apesar de possuírem concentração similares de citrato, estes dois sucos causam diferentes efeitos diversos sobre os parâmetros urinários de risco. (Odvina, 2006) O suco de laranja elevou o pH urinário e a citraturia, a magnesiúria e a carga de álcali, enquanto o suco de limão diminuiu o pH urinário sem influenciar a excreção de citrato de maneira significativa. O suco de laranja também reduziu a tendência à cristalização de oxalato de cálcio e de ácido úrico, ao contrário do

suco de limão.(Odvina, 2006)

Aparentemente estas diferenças dependem do cátion que acompanha o citrato, que é hidrogênio no suco de limão, e potássio no suco de laranja. O cátion determina a carga alcalina liberada e o consequente aumento do pH e da citraturia.(Pak, 2008) Sucos ricos em citrato de potássio, como o suco de laranja, parecem ser mais efetivos do que sucos em que o cátion acompanhante é o hidrogênio, como no caso do suco de limão. Desta forma, o suco de laranja teria um efeito anti-litogênico mais elevado devido à sua carga proporcionalmente mais elevada de álcali, já que possui menos hidrogênio em sua composição.(Odvina, 2006)

3.3.1.2.3 *Grapefruit* (toranja)

Estudos epidemiológicos demonstraram que a ingestão de suco de *grapefruit* está associada com maior risco de NL. Após uma semana de fase placebo com água, 5 homens e 5 mulheres receberam 720 ml de suco de *grapefruit* por 7 dias. O volume urinário não se modificou nas fases de estudo. Ocorreu aumento na excreção de oxalato (41 ± 9 vs. 52 ± 13 , $p < 0,001$). Também ocorreu aumento nos níveis de citrato em relação à fase placebo (505 ± 226 vs. 591 ± 220 , $p = 0,01$). Não houve modificação na supersaturação ou limite superior de metaestabilidade do oxalato de cálcio ou ácido úrico. A agregação de cristais e a litogenicidade não foram afetadas pela ingestão de suco de *grapefruit*.(Goldfarb *et al.*, 2001)

O efeito de um refrigerante contendo suco de *grapefruit* diluído em água mineral (10%) foi avaliado em sete indivíduos saudáveis, sem histórico de NL, na quantidade de 20 ml/kg em 60 minutos. Depois de 7 dias de *wash-out*, os participantes receberam água corrente comum no mesmo esquema. O aumento do volume urinário foi significativo com as duas intervenções, mas o suco de *grapefruit* aumentou significativamente a excreção urinária de citrato ($p = 0,021$), cálcio ($p = 0,015$) e magnésio ($p = 0,003$). (Trinchieri *et al.*, 2002)

Em um estudo que comparou os efeitos do suco de *grapefruit* e do suco de maçã com os efeitos do suco de laranja sobre a excreção dos fatores de risco, com 9 participantes saudáveis do sexo feminino, cada suco foi testado por

5 dias. A ingestão diária de líquidos de 2,75 l era composta de água mineral (2,25 l), café (0,4 l) e leite (0,1 l). No quarto e quinto dia, 0,5 l de água mineral era substituída por 0,5-1 l do suco sob investigação, respectivamente. Houve aumento do pH urinário e aumento da excreção de ácido cítrico com todos os sucos. A supersaturação relativa do oxalato de cálcio diminuiu significativamente com o suco de *grapefruit* ($p < 0,05$), mas não com o suco de laranja ou de maçã. (Honow *et al.*, 2003)

3.3.1.3 Suco de *cranberry*, suco de ameixa e suco de amora-preta

Os efeitos de suco de ameixa, *cranberry* (oxicoco) e amora-preta foram comparados em 12 homens em um estudo *cross-over* para avaliar seus efeitos sobre os fatores de risco de litíase. O suco de ameixa não apresentou efeitos sobre a composição urinária. Os outros dois sucos causaram alterações estatisticamente significantes. O suco de *cranberry* não demonstrou propriedades anti-litogênicas, pois possui baixo teor de citrato e produziu redução do pH urinário e aumentou a excreção de oxalato e a supersaturação relativa de ácido úrico. A amora-preta aumentou o pH e a excreção de oxalato e citrato. (Kessler *et al.*, 2002)

Outros estudos demonstraram que o suco de *cranberry* pode induzir elevação no citrato urinário e diminuição na excreção de oxalato, resultando em efeito protetor sobre a formação os cálculos de oxalato de cálcio. Num estudo *cross-over* com 20 indivíduos saudáveis, o primeiro grupo recebeu 0,5 l de suco de *cranberry* diluído em 1,5 l de água por 2 semanas, e o segundo grupo recebeu apenas 2 l de água. Antes do *cross-over*, foi realizado um período de 2 semanas de *wash-out*. A ingestão do suco de *cranberry* reduziu a oxalúria e fosfaturia, enquanto a citraturia aumentou. Também houve diminuição da supersaturação de oxalato de cálcio. (Mcharg *et al.*, 2003)

Doze indivíduos normais e 12 FC foram submetidos a um estudo dividido em duas fases de 7 dias. Na fase 1 os participantes receberam 1 l de suco de *cranberry* diariamente, e na fase 2, 1 l de água deionizada. Não houve diferenças importantes entre os indivíduos normais e os FC em resposta ao *cranberry*. O suco de *cranberry* aumentou significativamente o cálcio urinário de 154 para 177

mg/dia ($p=0,0008$) e o oxalato urinário de 26,4 para 29,2 mg/dia ($p=0,04$), causando um aumento na supersaturação do oxalato de cálcio em 18%. Não houve modificação no citrato, e o pH urinário caiu (de 5,97 a 5,67, $p=0,0005$). Houve diminuição do ácido úrico urinário (de 544 para 442 mg/dia, $p< 0,0001$). O autor conclui que suco de *cranberry* exerce um efeito misto na propensão à formação de cálculos urinários. De modo geral, o suco de *cranberry* aumenta o risco de cálculos de oxalato de cálcio e ácido úrico, mas diminui o risco de cálculos de brushita. (Gettman *et al.*, 2005)

O suco de *cranberry* possui propriedades anti-infecciosas que podem oferecer benefícios na prevenção de infecções urinárias na mulher jovem (Jepson *et al.*, 2012; Vasileiou *et al.*, 2013), porém, não há evidências apontando para uma conexão preventiva com a NL por estruvita.

3.3.1.4 Refrigerantes

O ácido cítrico é um ácido orgânico utilizado na indústria de alimentos para preservar o sabor de bebidas e alimentos industrializados, regulando o pH, mascarando o gosto desagradável de alguns compostos, neutralizando o paladar doce e acidificando o sabor. (Fani, 2014) De fato, grande parte das bebidas comerciais recebe adição de ácido cítrico. (Haleblian *et al.*, 2008)

O papel dos refrigerantes sobre o risco litogênico ainda não está esclarecido. Efeito protetor pode ser induzido por seu alto teor de citrato, especialmente quando eles contêm sucos de frutas, e por seu sabor agradável, podem fazer as pessoas ingerir quantidades mais altas e produzir maiores volumes de urina. Por outro lado, há vários problemas devido a seu teor de oxalato e carboidratos simples como a frutose. Por exemplo, alta ingestão de refrigerantes do tipo cola tem sido associada a um aumento da excreção de oxalato (Rodgers, 1999), mas também há relatos de que refrigerantes do tipo cola podem proteger contra a formação de cálculos urinários por induzirem um aumento no volume urinário. (Herrel *et al.*, 2012) Na verdade, há muitas diferenças na composição específica dos refrigerantes comercialmente disponíveis e seu efeito sobre o risco e cálculos urinários é dependente da quantidade de citrato sob a forma alcalina. (Eisner *et al.*, 2010)

Em um estudo prospectivo de intervenção publicado há duas décadas, 1.009 pacientes formadores de cálculo que relatavam ingestão diária de mais que 160 ml de refrigerantes ao dia foram divididos em dois grupos: o primeiro recebeu a orientação de restringir a ingestão destas bebidas, e o segundo não recebeu nenhuma orientação sobre restrição.(Shuster *et al.*, 1992) Após um período médio de 3 anos, a prevalência de recorrência de cálculos urinários foi de 33% no grupo de restrição de refrigerante, contra 42% no grupo controle (ingestão usual de refrigerantes), $p=0,023$. Além disto, o risco de recorrência no grupo controle foi significativamente mais elevado em indivíduos que habitualmente consumiam refrigerantes com ácido fosfórico adicionado (refrigerantes do tipo cola) do que indivíduos que bebiam bebidas suplementadas com ácido cítrico.(Shuster *et al.*, 1992) Este dado também pode ser explicado pelo alto teor de açúcar destas bebidas, pois os carboidratos, especialmente adoçantes polióis e frutose, que são habitualmente adicionados nos processos industriais, comprovadamente produzem aumento na excreção urinária de cálcio, desta forma aumentando o risco litogênico.(Nguyen *et al.*, 1993; Taylor *et al.*, 2008) Uma carga elevada de frutose também tem sido associada à instalação de gota em ambos os gêneros, de forma que um risco aumentado de NL por ácido úrico não pode ser excluído quando estas bebidas são ingeridas em altas quantidades.(Choi *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2010)

3.3.1.5 Bebidas esportivas

Há relatos demonstrando que as bebidas esportivas podem ser protetoras contra a instalação de cálculos urinários, devido ao alto teor de citrato alcalino.(Sweeney *et al.*, 2009) Porém, outros autores têm apresentado evidências de efeitos deletérios deste tipo de bebidas. O teor elevado de carboidratos nestes fluidos aumenta a calciúria e favorece a litogênese.(Nguyen *et al.*, 1993; Cohen, 2012; Cohen *et al.*, 2012) Além disto, muitas destas bebidas possuem alto teor de sódio. Uma porção de 473 ml destas bebidas pode conter até 16% da quantidade diária recomendada de sódio.(Higgins *et al.*, 2010) A ingestão elevada de sódio é reconhecidamente prejudicial para a NL, apesar de que o sódio destas bebidas está presente principalmente sob a forma alcalina

(citrato de sódio e bicarbonato de sódio) e não como cloreto de sódio, talvez muito mais litogênico.(Muldowney *et al.*, 1994; Ticinesi *et al.*, 2014). Este é provavelmente o motivo pelo qual não foram relatadas diferenças significativas na excreção de sódio e risco litogênico geral após passar de um regime fixo de ingestão de água para um regime com bebida esportiva em voluntários saudáveis.(Goodman *et al.*, 2009) Entretanto, a falta de estudos específicos e o grande número de bebidas esportivas comercialmente disponíveis com diferentes composições demandam cautela para o consumo destas bebidas nos FC.(Ticinesi *et al.*, 2015)

3.3.1.6 Leite

Por muito tempo o leite foi considerado prejudicial para a instalação de cálculos urinários, baseado na observação de que o aumento de ingestão de produtos lácteos, ricos em cálcio, pode levar a um aumento na excreção urinária de cálcio.(Bleich *et al.*, 1979) Entretanto, várias evidências subsequentes demonstraram que a ingestão de cálcio é associada com um melhor perfil no risco litogênico, pois o cálcio reduz a absorção de oxalato.(Curhan *et al.*, 1993; Curhan *et al.*, 1997; Borghi *et al.*, 2002; Martini *et al.*, 2002; Taylor *et al.*, 2013) Portanto, hoje em dia, a restrição de consumo de leite não é recomendada em pacientes com NL, desde que a quantidade não seja excessiva.(Borghi *et al.*, 2006)

3.3.1.7 Outras bebidas

O efeito litogênico ou protetor de outras bebidas além da água é muito debatido na literatura, mas ainda não existe consenso. Estudos epidemiológicos avaliaram a associação entre a ingestão de diferentes bebidas e a formação de cálculos renais. Foi demonstrada a correlação positiva entre NL e o consumo habitual de chá preto e chá verde, que elevou em 2 a 3 vezes o risco de NL (Grases *et al.*, 1992; Grases *et al.*, 2006), ao passo que o consumo de cerveja e café foram considerados protetores em alguns estudos.(Shuster *et al.*, 1985)

Em um estudo realizado com seguimento de 6 anos, o número de casos incidentes de NL foi maior entre homens e mulheres que habitualmente consumiam suco de *grapefruit*, enquanto o chá, café e vinho ofereceram proteção para homens e mulheres, e o consumo de cerveja foi protetor apenas para os homens.(Curhan *et al.*, 1996) Porém, ao serem avaliados os mesmos pacientes mais tardiamente, em torno do oitavo ano, foi demonstrado que o consumo habitual de refrigerantes aumentou o risco em 23% ($p=0,02$), e as bebidas adoçadas do tipo “não cola” em 33% ($p=0,003$). Com algumas bebidas, houve diminuição do risco: 26% para o café comum ($p<0,001$), 11% para o chá ($p=0,02$), 31-33% para o vinho ($p<0,005$), 41% para a cerveja ($p<0,001$). (Ferraro, Taylor, Gambaro, *et al.*, 2013) O efeito protetor do consumo diário de quantidade de mais de 240 ml de cerveja foi demonstrado por outros autores.(Hirvonen *et al.*, 1999) O consumo de refrigerantes adoçados artificialmente com frutose deve ser desestimulado, pois está associado à resistência insulínica e aumento da excreção urinária de oxalato, cálcio e ácido úrico.(Taylor *et al.*, 2008; Cohen *et al.*, 2012)

Deve ser assinalado que os dados obtidos em estudos epidemiológicos se baseiam em questionários de frequência alimentar, que podem ser considerados menos confiáveis, pois a composição das bebidas disponíveis no comércio é muito variada, não há garantia sobre as quantidades precisas de cada bebida ingerida, da constância na ingestão, ou do uso eventual de outros fluidos ou alimentos que da mesma forma podem interferir na litogênese, interferindo na análise.(Ticinesi *et al.*, 2015)

3.3.2 MODIFICAÇÕES NA DIETA

3.3.2.1 Cálcio

Vários estudos demonstram que a ingestão reduzida de cálcio está associada à maior incidência de NL, o que possivelmente se deve ao fato de que a baixa concentração de cálcio na luz intestinal causa maior absorção entérica de oxalato e assim, hiperoxalúria secundária.

Um ensaio clínico randomizado, controlado, com cinco anos de duração,

comparou dieta pobre em cálcio (400 mg/dia) com dieta normal em cálcio (1.200 mg/dia), restrita em sal (50 mEq/dia) e proteína animal (52 g/dia). O objetivo foi determinar a taxa de recidiva de cálculos em pacientes com hipercalciúria idiopática e NL por oxalato de cálcio. Ao final do estudo, o grupo com dieta normal em cálcio apresentou risco relativo 51% menor de NL recorrente quando comparada ao grupo com dieta pobre em cálcio.(Borghi *et al.*, 2002)

Além de ter um efeito paradoxal sobre a litogênese, a restrição dietética de cálcio pode contribuir para a perda óssea em pacientes com cálculos e hipercalciúria. No Brasil este dado é ainda mais preocupante porque a ingestão média de cálcio situa-se bem abaixo dos 800-1.000 mg recomendados ao dia. (Heilberg *et al.*, 2006)

3.3.2.2 Sódio

Dietas com alto teor de sódio diminuem a reabsorção tubular de cálcio e aumentam a calciúria. A associação entre o consumo de sal e a formação de cálculos de cálcio foi primeiramente relatada em um grande estudo de coorte (Goldfarb, 2003), mas este achado não foi confirmado em estudos subsequentes.(Curhan *et al.*, 2004; Taylor *et al.*, 2004) Porém, deve ser enfatizada a dificuldade de se realizar estimativas confiáveis da ingestão de sal baseadas em questionários alimentares, como realizado naqueles estudos.

Estudos de intervenção publicados desde o final dos anos 50, e revisados em 1995 (Massey *et al.*, 1995), dão apoio à noção de que o consumo de cloreto de sódio invariavelmente aumenta a excreção de cálcio, e que a diminuição do consumo do sal, por sua vez, causa redução da calciúria.(Nouvenne *et al.*, 2008) A partir destes estudos, pode ser estimado que cada aumento de 100 mEq de cloreto de sódio (aproximadamente 6 g), causa um aumento médio na calciúria equivalente a 40 mg em adultos normais, e 80 mg em indivíduos hipercalciúricos FC.(Damasio *et al.*, 2011) Estes dados possuem importantes implicações práticas, se considerarmos que a média mundial de consumo diário de sal é de cerca de 10 g (equivalente a 4 g de sódio).(Powles *et al.*, 2013).

Outra observação importante é de que o efeito calciúrico do sal se soma ao das proteínas. Em indivíduos sem nefrolitíase, o aumento da ingestão de sal de 8

para 12 gramas/dia e de proteínas de 1 para 2 g/kg/dia, causou elevação da calciúria em cerca de 50 mg com cada uma das modificações, e de 100 mg quando a ingestão de sal e proteínas foram aumentadas ao mesmo tempo.(Kok *et al.*, 1990) Uma dieta equilibrada para a prevenção de cálculos renais não deve conter mais que 100-150 mEq de sódio ao dia, o que corresponde a 2,3 g de sódio ou 6 g de cloreto de sódio.(Heilberg *et al.*, 2013)

3.3.2.3 Proteínas

A ingestão excessiva de proteínas de origem animal resulta em leve acidose metabólica, estimulando a liberação de cálcio ósseo para tamponar o excesso de íons hidrogênio, o que acarreta aumento na excreção urinária de cálcio.(Heilberg, 2000) Grande parte dos estudos a respeito do efeito das proteínas de origem animal sobre os fatores de risco urinários para NL demonstram que as proteínas animais têm efeitos desfavoráveis, pois elevam a calciúria, uricosúria e fosfatúria, ao mesmo tempo em que diminuem o citrato e o pH urinários.(Goldfarb, 1988) Estimou-se que em indivíduos sem nefrolitíase, para cada 25 g de aumento na proteína de origem animal, a calciúria aumenta em 32 mg.(Kerstetter *et al.*, 2003) Se o volume urinário for mantido inalterado, o efeito final de uma dieta com alto teor de proteína de origem animal é um aumento na supersaturação de cálcio e ácido úrico, e estes efeitos são mais pronunciados em FC.(Nguyen *et al.*, 2001)

Os aumentos na uricosúria e fosfatúria estão diretamente relacionados ao alto teor de purina e fósforo das proteínas animais. O aumento na calciúria e redução na citraturia e pH urinário são principalmente atribuídos ao alto teor de aminoácidos sulfurados (metionina e cisteína) que, por produzirem grande quantidade de íons hidrogênio, causam um desvio metabólico em direção à acidose subclínica.(Alpern *et al.*, 1997; Nouvenne *et al.*, 2008) Há evidências também de que proteínas de origem animal aumentam a oxalúria.(Robertson *et al.*, 1979) A explicação para a oxalúria talvez esteja no fato de que nas proteínas de origem animal estão presentes precursores do oxalato, como os aminoácidos tirosina, triptofano, fenilalanina e hidroxiprolina, causando aumento na produção endógena de oxalato.(Jaeger *et al.*, 2004)

É importante assinalar que as proteínas vegetais produzem efeitos

diferentes daqueles das proteínas animais. Os dados demonstraram que com a dieta de proteínas exclusivamente vegetais a urina possui menor quantidade de cálcio e fósforo, mais oxalato, mais citrato e menos ácidos. Estas diferenças podem ser explicadas pelos diferentes conteúdos de purinas, oxalatos, sulfato e fibras. No todo, estes dados claramente indicam que as proteínas vegetais possuem um potencial litogênico muito mais baixo, principalmente com relação aos cálculos de ácido úrico.(Nouvenne *et al.*, 2008)

Recomenda-se dieta com 0,8-1 g/kg/dia de proteína, principalmente nos casos de hipercalciúria associada à NL recorrente.(Heilberg, 2000)

3.3.2.4 Carboidratos

A ingestão aumentada de sacarose está associada a risco litogênico em mulheres (Curhan *et al.*, 1997; Curhan *et al.*, 2004), mas aparentemente não em homens.(Taylor *et al.*, 2004) Cargas agudas de glicose causam um aumento transitório na calciúria em indivíduos normais e em um maior grau em portadores de litíase cálcica idiopática.(Lemann *et al.*, 1969) Alguns pesquisadores acreditam que este efeito é mediado pela insulina, que diminuiria a reabsorção tubular de cálcio.(Holl *et al.*, 1987) Entretanto, outros pesquisadores, após compararem uma dieta com alto teor de carboidratos (60% carboidratos e 25% gorduras) com dieta isocalórica com alto teor de gorduras (50% gorduras e 35% carboidratos), não demonstraram diferenças na excreção de cálcio, apesar dos níveis mais elevados de insulina no grupo da dieta com alto teor de carboidratos.(Garg *et al.*, 1990) Porém, a comparação entre dietas com teor baixo (220 g), médio (450 g) e alto (600 g) de carboidratos, mas sem variação no teor de proteínas, gorduras e cálcio, demonstrou que a calciúria aumentou proporcionalmente à carga de carboidratos.(Thom *et al.*, 1981) Além disso, o controle metabólico adequado do diabetes mellitus com insulinoterapia leva a uma considerável redução na calciúria.(Raskin *et al.*, 1978)

3.3.2.5 Outros

Em pacientes com hiperoxalúria, recomenda-se evitar excessos na ingestão de espinafre, amendoim, chocolate e beterraba. Entretanto, estudos observacionais recentes não implicaram a ingestão de oxalato como fator de risco para NL.(Taylor *et al.*, 2007) Como o ácido ascórbico (vitamina C) é metabolizado em oxalato, aconselha-se ingestão diária menor que 1 grama ao dia.(Baxmann *et al.*, 2003) Em portadores de hiperuricosúria, é indicada restrição de bebidas alcoólicas e alimentos com alto teor de purina (100 a 1000 mg de purina/100g de alimento) tais como carne e caldo de carne, vísceras, peixes (anchovas, sardinhas, truta, bacalhau) e frutos do mar. Na cistinúria deve-se aumentar a ingestão hídrica, para manter volume urinário maior que 3 l, e aumentar a carga de álcalis, visando manter pH urinário em torno de 7, que proporciona maior solubilidade da cistina.(Rogers *et al.*, 2007)

3.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

3.4.1 Diuréticos tiazídicos

São efetivos em situações de hipercalcúria associada à NL recidivante. Agem aumentando a reabsorção tubular proximal de cálcio (associada à contração do espaço extracelular) e diretamente no túbulo distal, diminuindo a calciúria. Vários estudos relataram diminuição de até 25% no risco de formação de novos cálculos após três anos de tratamento.(Pearle *et al.*, 1999) Deve-se estimular a restrição concomitante de sódio e evitar hipocalcemia durante o tratamento com tiazídicos, pela consequente redução na excreção de citrato. Efeitos colaterais como hipotensão arterial, fadiga, impotência, dislipidemia e intolerância à glicose podem diminuir a adesão ao tratamento.(Huen *et al.*, 2007; Carvalho, 2010)

3.4.2 Citrato

A administração de citrato ou outras preparações alcalinas é benéfica para os FC hipocitratúricos, mas seu efeito favorável é aplicável a outros fatores de risco para litogênese. Várias formas de citrato têm sido testadas, mas o citrato de potássio parece ser a mais tolerável e eficaz.(Caudarella *et al.*, 2009) O citrato de potássio reduz o risco associado à hipercalciúria e outras condições, podendo ser administrado em conjunto com um diurético tiazídico para reduzir a calciúria. Na hipercalciúria, o citrato liga-se ao cálcio urinário e forma complexos solúveis, diminuindo a saturação urinária.(Caudarella *et al.*, 2009)

Por seu efeito alcalinizante, também é recomendado na litíase por ácido úrico, pois ao aumentar o pH urinário, aumenta a fração dissociada de ácido úrico e assim reduz o perfil pró-litogênico na hiperuricosúria.(Tracy *et al.*, 2009) Utiliza-se dose suficiente para elevar o pH urinário acima de 6,5, e este nível de acidez urinária está associado com a redução no tamanho e até com dissolução de cálculos puros de ácido úrico.(Pak, Sakhaee, *et al.*, 1986) Também pode ser utilizado nos pacientes com cálculos relacionados à infecção e à cistina.(Caudarella *et al.*, 2009)

Epigastralgia, pirose, diarreia e plenitude gástrica são queixas frequentes, e limitam a terapêutica com citrato.(Prezioso *et al.*, 2015) O custo do citrato de potássio nas farmácias de Curitiba – Pr oscila entre R\$ 30,80 e 41,16 (60 comprimidos de 5 mEq)(Disponível em www.consultaremedios.com.br, acessado em 05/12/2015).

3.4.3 Alopurinol

O alopurinol possui eficácia comprovada na NL por oxalato de cálcio associada à hiperuricosúria e também em pacientes com hiperuricosúria associada a cálculos puros de ácido úrico.(Ettinger *et al.*, 1986) Entretanto, mesmo nesta última situação, deve-se concomitantemente manter o pH urinário alcalino, para obter maior solubilidade do ácido úrico. O alopurinol inibe a enzima xantina-oxidase, responsável pela conversão de xantina em ácido úrico. Os efeitos colaterais associados são poucos frequentes e incluem *rash* cutâneo,

artralgias e muito raramente síndrome de Stevens-Johnson.(Carvalho, 2010)

3.4.4 Probióticos

São micro-organismos que, quando ingeridos, exercem efeitos benéficos para a saúde. A descoberta de bactérias que degradam o oxalato na luz intestinal provocou grande interesse terapêutico. O *Oxalobacter formigenes* é uma bactéria gram-negativa anaeróbica que utiliza o oxalato como principal fonte de energia. Foi demonstrado que a colonização intestinal por esse microrganismo pode ser encontrada em 70-80% dos indivíduos normais e em apenas 20% dos portadores de NL recorrente. Além disso, a administração de *Oxalobacter formigenes* em cápsulas de absorção entérica diminuiu significativamente a excreção de oxalato. Entretanto, nem todos os trabalhos demonstraram resultados positivos e nem correlação inversa entre colonização intestinal e oxalúria.(Carvalho, 2010)

Outros componentes da flora intestinal podem ser importantes na utilização de oxalato como substrato energético. Várias preparações de lactobacilos têm sido estudadas como adjuvantes na hiperoxaluria entérica. As mais conhecidas bactérias que exercem essa função são as *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, em especial *Lactobacillus acidophilus*. Até o momento, os resultados são controversos em termos de eficácia.(Ferraz *et al.*, 2009)

3.4.5 Outros Medicamentos

Em pacientes portadores de cistinúria, com concentração urinária de cistina acima de 500 mg/dia ou com formação de novos cálculos sob tratamento conservador, recomenda-se o uso de agentes de adsorção (quelantes). Estas substâncias interrompem as pontes dissulfídicas da molécula de cistina, tornando-a mais solúvel. A mais efetiva é a penicilamina, porém apresenta vários efeitos colaterais graves, como agranulocitose, trombocitopenia, síndrome nefrótica e pênfigo, que levam à interrupção do tratamento na maioria das vezes. Alternativamente pode-se utilizar tiopronina ou, com resultados controversos,

captopril.(Rogers *et al.*, 2007)

Os cálculos de estruvita devem ser removidos totalmente, principalmente os de grande volume, já que núcleos remanescentes podem causar recidivas precoces. Preconiza-se antibioticoterapia pós-remoção por 3-4 meses, acompanhada de uroculturas de vigilância. O ácido acetohidroxâmico pode diminuir a formação de estruvita em casos de impossibilidade de remoção ou retirada incompleta do cálculo. Entretanto, apresenta vários efeitos colaterais graves, que levam à interrupção do tratamento em até 70% dos casos.(Healy *et al.*, 2007)

3.5 CONCEITOS BÁSICOS SOBRE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

O número de estudos publicados na literatura biomédica vem aumentando rapidamente, e até 20.000 novas citações são acrescentadas semanalmente à base de dados MEDLINE, especializada em ciências biomédicas. Mesmo entre especialistas, a completa atualização sobre tópicos de interesse torna-se cada vez mais difícil. (Baena, 2014) É praticamente impossível que os interessados encontrem e revisem todos os estudos primários, e por este motivo os artigos de revisão são fontes importantes de evidências sumarizadas sobre um determinado tópico. (Garg *et al.*, 2008)

3.5.1 Revisão Narrativa x Revisão Sistemática

Revisões sistemáticas (RS) são revisões planejadas da literatura científica, que utilizam métodos organizados para a identificação, seleção e avaliação de estudos importantes sobre uma questão claramente formulada. Esta abordagem organizada reduz os vieses na revisão da literatura, seleção do artigos e avaliação crítica de cada artigo. (Sousa *et al.*, 2009)

Os artigos de revisão habitualmente são produzidos sob forma de revisões narrativas, e o próprio capítulo de revisão de literatura de trabalhos acadêmicos é uma revisão narrativa. A revisão narrativa utiliza um processo subentendido para reunir as evidências. Muitas vezes o leitor não conseguirá discernir entre as recomendações baseadas apenas na experiência do autor, a profundidade com a qual os estudos foram pesquisados e compilados ou as razões pelas quais alguns estudos receberam maior ênfase que outros. Nas revisões narrativas também não é expresso de modo claro se o autor foi seletivo ao mencionar predominantemente artigos que reforçavam seus pontos de vista ou estimulavam a conclusão específica sobre uma ideia. (Garg *et al.*, 2008)

A RS utiliza um processo organizado para identificar de forma abrangente todos os estudos com tema relacionado a uma pergunta específica e focada, avaliar os métodos de cada estudo, sumarizar os resultados, apresentar os principais achados, e citar limitações do conhecimento atual. Em uma RS, o

planejamento da pesquisa e as etapas da revisão são amplamente descritos, pois isto permite que o leitor determine a qualidade do processo de revisão e a possibilidade de viés. Desta maneira, apesar de também ser sujeita a vieses, a RS tende a ser mais transparente do que a narrativa.(Garg *et al.*, 2008)

3.5.2 Revisão Sistemática x Meta-Análise

Muitas vezes os termos RS e meta-análise (MA) são utilizados como sinônimos, porém possuem significados diferentes. Revisão sistemática é o delineamento do estudo conduzido com abordagem sistemática e descrição objetiva da evidência sumarizada. Já o termo MA se refere ao método estatístico utilizado na RS para combinar os resultados dos estudos incluídos. As MA aumentam o poder estatístico e a precisão das estimativas de efeito, justificando a implementação de intervenções eficazes e estudos maiores.(Baena, 2014)

Entretanto, RS e MA não estão livres de vieses. É preciso que o leitor esteja atento para algumas vulnerabilidades deste delineamento de estudo. Entre elas, o fato de que a RS, acompanhada ou não de MA, não diminui os vieses dos estudos primários envolvidos. Do mesmo modo, a ausência de um protocolo pré-definido de acordo com normas internacionais de desenvolvimento de RS pode refletir a visão tendenciosa do autor, conduzindo o leitor a enganos.(Baena, 2014)

Um importante aspecto histórico na reunião de evidência é o estabelecimento da Colaboração Cochrane. Fundada em 1993, esta colaboração internacional distribui-se em centros ao redor do mundo (incluindo o Brasil) e promove a disseminação e orientação para o desenvolvimento de RS e MA. Trata-se de uma base paralela de dados sobre estudos clínicos randomizados e RS atualizadas que encoraja o uso de ferramentas de avaliação da qualidade de estudos e de um software próprio para as análises.(Baena, 2014)

RS e MA podem ser o padrão ouro em nível de evidência científica. A fim de minimizar erros e vieses, cabe aos autores a elaboração de protocolos pré-definidos, adesão a guias internacionais de transparência e uso de *check-lists* do tipo PRISMA (*Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Meta-*

Analyses) e MOOSE (*Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology*) na elaboração de estudos primários e de revisão. Ao leitor, cabe a análise crítica de critérios quantitativos e qualitativos para a adequada interpretação destes estudos e aplicação dos mesmos na prática baseada em evidência.(Baena, 2014)

3.5.3 Protocolo para realização de uma RS

3.5.3.1 Elaboração da pergunta de pesquisa e estratégia de busca

A pergunta da pesquisa é elaborada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção ou exposição, comparação e desfecho), que orienta a construção de uma estratégia de busca ampla a ser traduzida para diversas bases de dados (ex., PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Clinical Trials, CINAHL, Scopus, Web of Science, Scielo, etc.). Adicionalmente, pode-se acrescentar o delineamento de estudo de interesse à estratégia de busca. Sabe-se que estudos clínicos randomizados são o padrão ouro para a análise de eficácia de intervenções. Entretanto, algumas associações relacionadas a fatores de risco e evolução de doenças serão evidenciadas por estudos observacionais. Estudos *cross-over* podem ser incluídos, desde que contenham algumas características metodológicas, como por exemplo o período de *wash-out*.(Elbourne *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2015) Neste caso, é possível a condução de revisões sistemáticas e meta-análises, desde que os grupos em questão sejam comparáveis e que sejam devidamente considerados os ajustes nas análises individuais para minimização de possíveis erros e vieses.(Baena, 2014)

A sintaxe que será utilizada para a pesquisa nas bases de dados deve conter as palavras chave e títulos de assuntos médicos (MESH) associados a descritores de campos de pesquisa correspondentes (por exemplo, “*all fields*” para todos os campos, ou [tiab] para título e *abstract*). Esta estratégia de busca é aplicada às bases de dados selecionadas (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827>).

3.5.3.2 Busca da literatura

Uma vez construída a estratégia de busca, ela é aplicada às bases de dados selecionadas de acordo com a área e assunto de interesse. Os trabalhos publicados ou não publicados também são pesquisados em outras fontes de evidências (listas de referências bibliográficas, protocolos governamentais e informações de outros autores).(Dickson *et al.*, 2014)

3.5.3.3 Rastreamento dos títulos e abstracts

Através da leitura dos títulos e abstracts dos estudos identificados pela busca, é possível descartar aqueles que não sejam relevantes para a pergunta de pesquisa, e manter os que potencialmente contêm informações úteis.(Dickson *et al.*, 2014)

3.5.3.4 Obtenção dos artigos

Nesta fase são obtidos os textos integrais dos estudos identificados pelos revisores.(Dickson *et al.*, 2014)

3.5.3.5 Seleção dos artigos com textos integrais

A aplicação dos critérios pré-definidos de inclusão e exclusão permite identificar aqueles que não atendem aos mesmos, e que não serão considerados na revisão.(Dickson *et al.*, 2014) Esta seleção de estudos deverá ser feita em dupla, por revisores independentes e caso haja discordância, um terceiro revisor definirá sobre a seleção do estudo. A causas de exclusão devem ser documentadas e citadas nos resultados como um dos princípios de transparência.(Baena, 2014)

3.5.3.6 Avaliação de qualidade

Uma importante etapa do processo da RS é a avaliação da qualidade metodológica de cada um dos artigos restantes. Os dados sobre qualidade serão utilizados para analisar a heterogeneidade possivelmente encontrada entre os estudos e para quantificar a força da evidência dos estudos reunidos.(Baena, 2014)

A análise da qualidade de estudos clínicos controlados é realizada com a Ferramenta Cochrane de Avaliação de Viés (Higgins *et al.*, 2011) (ANEXOS 2 – 5) e do check-list PRISMA (Juni *et al.*, 2009) (ANEXO 1). Entre os critérios de avaliação estão os riscos de vieses de seleção, de desempenho, de aderência e de publicação seletiva.

Para os estudos observacionais, a escala Newcastle-Ottawa e o check-list MOOSE auxiliam na avaliação de critérios como seleção dos participantes, a comparabilidade dos grupos de estudo, a apuração de resultados de interesse e graus de ajustes para possíveis variáveis de confusão.(Stroup *et al.*, 2000)

3.5.3.7 Extração de dados

Os dados relevantes são identificados em cada estudo e transcritos para tabelas por uma dupla de revisores, para a minimização de erro. São registrados dados sobre a publicação (autores, periódico, ano, registro, patrocínio), sobre a população estudada (número de indivíduos, aspectos sócio-demográficos, comorbidades, adesão), sobre a exposição (tipo, dose, frequência, tempo de uso) e sobre a análise (tipo de variável, teste estatístico, nível de significância, ajustes, intenção de tratar), entre outros. Frequentemente, autores de estudos primários são contatados para esclarecimento e fornecimento de dados adicionais e estes contatos devem ser registrados e descritos nos resultados.(Baena, 2014)

3.5.3.8 Análise e síntese – *Funnel Plot* – *Forest Plot* – Heterogeneidade

Nesta etapa os dados são minuciosamente analisados e sintetizados, narrativamente ou através de MA. A análise quantitativa ou MA implica em cálculo dos efeitos individuais dos estudos a partir dos dados fornecidos nos grupos de cada estudo.(Baena, 2014)

Vários métodos são utilizados para o cálculo de medidas de efeito em MA. Em geral são definidos pelo tipo de variável e pela heterogeneidade entre os estudos. O efeito fixo parte da presunção de que há um efeito único entre os estudos uma vez que eles são homogêneos. O efeito aleatório assume que há mais de um efeito entre os estudos pois eles são heterogêneos entre si.(Baena, 2014)

Para variáveis dicotômicas, onde se calcula os efeitos por risco relativo e razão de chances, podem ser usados como efeito fixo os métodos de Mantel-Haenszel e Peto; já para efeito aleatório o método utilizado é o de DerSimonian e Laird. Para variáveis contínuas, o tamanho do efeito pode ser calculado pela diferença média ponderada quando os estudos apresentam resultados em mesma escala, ou a diferença média padronizada quando os estudos apresentam resultados em escalas diferentes. Em ambos os cálculos, poderá ser usado o efeito fixo ou aleatório para a combinação dos efeitos individuais.(Baena, 2014)

A representação dos resultados individuais e combinados será feita numericamente e graficamente por meio dos *forest-plots*. Estes gráficos permitem a visualização do efeito e do intervalo de confiança das medidas de efeito individuais e combinados (por meio do diamante na última linha do gráfico).(Baena, 2014)

Para a avaliação de estudos possivelmente não incluídos na análise, utiliza-se o gráfico de funil (*funnel plot*) onde há o cruzamento da medida de efeito de cada estudo e o tamanho de cada estudo. O gráfico de funil tem por objetivo identificar a existência ou não de viés de publicação. Semelhante a um gráfico de dispersão, representa no eixo das ordenadas o erro padrão e no eixo das abcissas o valor do tamanho do efeito de cada um dos estudos e, numa reta vertical, representa também o valor estimado do tamanho do efeito global. Como o eixo da ordenadas cruza o eixo das abcissas no maior valor do erro padrão, na

base do gráfico estão representados os estudos de menor dimensão (e com maior variabilidade) e no topo do gráfico os estudos de maior dimensão (com menor variabilidade). Na ausência de viés de publicação espera-se encontrar simetria em torno da reta do valor estimado para o tamanho do efeito global, com maior dispersão de estudos na base do gráfico e menor dispersão dos estudos no topo do gráfico, sendo assim representado um funil invertido. Em caso de existência de viés de publicação, encontra-se simetria no topo de gráfico, alguma simetria no meio e ausência de simetria devida à falta de estudos na base do gráfico. Note-se que a assimetria pode não ser exclusiva da existência de viés de publicação; pode ser causada por estudos de menor qualidade metodológica que dão origem a resultados enviesados, à existência de verdadeira heterogeneidade entre estudos ou até mesmo assimetria pelo acaso.

É esperado que os resultados dos estudos fiquem dentro do funil e de forma simétrica, flutuando sobre o efeito encontrado. Caso os estudos saiam deste funil ou estejam plotados de forma assimétrica, é possível que tenhamos uma conclusão enviesada. Na base, estariam os estudos com menores tamanhos de amostras, que podem apresentar variações nas tendências da estimativa do efeito por mero acaso, já que não têm poder nem precisão suficientes para demonstrar uma estimativa pontual confiável. À medida que estudos maiores são publicados, a estimativa de efeito tende a permanecer a mesma, cada vez mais precisa, configurando o vértice do funil. Se na base do funil tivermos ausências de pontos (que representam os estudos), principalmente do lado direito da figura, sugere-se que os estudos de resultados negativos (sem diferença entre os tratamentos ou a favor do controle) não foram publicados.

O gráfico do funil é útil para estabelecer a existência de assimetrias. Entre as razões para as assimetrias: viés de publicação, viés de localização, viés de língua, viés de citação, heterogeneidade verdadeira, determinação do efeito relacionada ao tamanho da amostra, intensidade da intervenção, diferenças no risco basal, dados irregulares, estudos pequenos de baixa qualidade, análises inadequadas, fraude, escolha da medida do efeito e acaso. (Egger *et al.*, 1997)

O poder deste método para detectar viés é baixo quando existem poucos estudos incluídos na MA. Por este motivo, o Manual Cochrane (Higgins *et al.*, 2008) recomenda que não seja realizado nenhum teste em revisões com menos de 10 estudos. Atualmente, é recomendado que o erro padrão da estimativa do

efeito da intervenção seja plotado no eixo vertical (em escala reversa) ao invés do tamanho de amostra. Isto porque o poder estatístico de um estudo é determinado por outros fatores além do tamanho de amostra, como taxa de evento em desfechos dicotômicos e desvio padrão para desfechos contínuos. Assim, o erro padrão sumariza esses outros fatores. Heterogeneidade também é outra causa de assimetria do funil em ausência de viés de publicação.(Higgins *et al.*, 2008)

É comum a referência do gráfico de funil para a análise de viés de publicação, uma vez que estudos pequenos tendem a reportar resultados mais expressivos para aumentar a chance de publicação e estudos com resultados negativos tendem a não ser publicados. Entretanto, além de detectar possíveis estudos faltantes o gráfico de funil detecta distribuições anormais entre efeito e tamanho amostral, podendo justificar uma análise de sensibilidade com a inclusão e exclusão de estudos “estranhos” à distribuição dos demais.(Baena, 2014)

Um componente importante das RS é a investigação de um efeito consistente entre os estudos. Estudos clínicos nem sempre serão conduzidos sob o mesmo protocolo e estudos observacionais envolvem contextos distintos uns dos outros. Além disso, diferentes populações, regiões geográficas, níveis socioeconômicos, comorbidades, gênero, idade, tempo e intensidade de exposição são exemplos comuns de causas de variação entre os resultados. O teste de homogeneidade avaliará em quanto os resultados diferem entre si além do que se espera pelo acaso. A esta variação excedente, dá-se o nome de heterogeneidade. Caso a heterogeneidade seja considerada alta e não explicável não se recomenda que a RS seja acompanhada de MA.(Baena, 2014)

Um importante componente da RS é investigar a consistência do efeito do tratamento entre os estudos primários. Como os diferentes estudos não são conduzidos pelo mesmo protocolo, eles irão variar nas características da população incluída, nas intervenções concomitantes, nos métodos diagnósticos para acessar os desfechos, etc (heterogeneidade clínica).(Higgins *et al.*, 2008) Os estudos também podem variar em relação às suas características metodológicas. Em se tratando de ECRs, podem ter sido incluídos estudos com maiores ou menores riscos de vieses, como estudos que não utilizaram análise por intenção de tratar, por exemplo, ou que não tiveram sigilo da lista de

alocação. Este tipo de variabilidade é chamado de heterogeneidade metodológica. A heterogeneidade estatística é a variabilidade na estimativa de efeito entre os estudos incluídos na revisão. Tanto a heterogeneidade clínica quanto a heterogeneidade metodológica são fontes de heterogeneidade estatística. Entretanto, uma MA que tenha uma heterogeneidade clínica significativa não necessariamente terá uma heterogeneidade estatística considerável e, nestes casos, a MA sugere uma maior capacidade de generalização dos achados, aumentando a validade externa do efeito da intervenção. Quando a heterogeneidade é significativa e não pode ser explicada por nenhuma análise de sensibilidade, não se recomenda a realização da MA, e as estimativas dos efeitos das intervenções dos estudos devem apenas ser apresentadas de forma individual. (Higgins *et al.*, 2008; 2012)

Alguns testes estatísticos conseguem mensurar o grau de heterogeneidade entre os estudos. O chi-quadrado é um teste que mensura o quanto a diferença entre as medidas de efeito é atribuída somente ao acaso. Porém, esse teste possui algumas limitações expressivas, como não fazer distinção entre estudos com tamanho de amostra insuficiente. Um teste estatístico de maior abrangência é o teste de inconsistência de Higgins ou I^2 . Ele descreve a porcentagem de variabilidade na estimativa de efeito que é atribuída a heterogeneidade ao invés da chance ou acaso. Como regra simples, pode-se interpretar o I^2 da seguinte forma: a) 0% a 25% – heterogeneidade leve, aceitável; b) 25% – 50% – heterogeneidade moderada, e c) >50% – heterogeneidade alta. (Higgins *et al.*, 2008; 2012)

Qualquer fonte de heterogeneidade clínica deve ser definida previamente em protocolo para realizar análises de sensibilidade e explorar sua possível influência na estimativa do efeito. Isto porque o conhecimento dos resultados pode influenciar na seleção dos subgrupos, a fim de justificar os achados. Influência de sexo, idade, histórico de doenças podem ser alguns destes fatores que influenciam na intervenção. Ainda, a heterogeneidade pode ser devida à presença de um ou dois estudos que estão fora das demais estimativas (os chamados *outliers*), muitas vezes superestimando o efeito da intervenção. Um método comum para investigar quais fatores causam heterogeneidade é a análise de subgrupos. Pode-se explorar o efeito de características clínicas (diferentes populações, intervenções e definições de desfecho) e características

metodológicas (sigilo da alocação, cegamento, dados incompletos, tamanho dos estudos) nos resultados. Para se demonstrar que o efeito é de fato distinto entre os subgrupos, testes para heterogeneidade devem ser estatisticamente significativos.(Higgins *et al.*, 2008; 2012) As análises de subgrupos apresentam algumas limitações. Primeiramente, são análises observacionais por natureza, não baseadas em comparações randomizadas. Isso significa que diversas outras variáveis podem ser diferentes entre os subgrupos em questão, além da variável que define os subgrupos. Quanto maior o número de subgrupos analisados, maior a probabilidade de resultados falso-positivos. Ainda, análises de subgrupos de participantes dentro de cada estudo são incomuns em RS porque geralmente não há detalhes suficientes para os subgrupos nos manuscritos dos estudos originais. Idealmente, estas análises são mais válidas nas meta-análises com os bancos de dados dos estudos originais (meta-análises de dados individuais dos pacientes).(Higgins *et al.*, 2008; 2012)

Outra estratégia para explorar as causas de heterogeneidade é a realização de meta-regressão. Trata-se de técnica estatística mais sofisticada que visa examinar o efeito de diversas características clínicas e/ou metodológicas dos estudos originais simultaneamente. São similares às regressões múltiplas, comuns na literatura médica. As diferenças são: 1) observações provenientes de estudos maiores têm maior peso, e 2) podem considerar a variação de efeito entre estudos não modelada pelas variáveis explanatórias (meta-regressão de efeitos aleatórios). (Higgins *et al.*, 2008; 2012) A principal limitação é que o número de variáveis que podem ser consideradas para explicar as mudanças de efeito é dependente do número de estudos disponíveis. Assim, para cada variável incluída na meta-regressão deve haver pelo menos 10 estudos. Na prática, isso limita o alcance desta técnica na maioria das RS. Outra limitação é que, como na análise de subgrupo o efeito das variáveis explanatórias é “observacional”, ou seja, não é uma comparação randomizada, é sempre possível que as associações encontradas sejam frutos de viés (confundimento). Análises de subgrupo e meta-regressão devem ser interpretadas com bastante cautela, conforme exposto acima. Portanto, não devem ser consideradas nas conclusões e recomendações para a prática clínica das revisões, embora possam implicar em questões não investigadas, sugerindo a necessidade de novas pesquisas na área.(Higgins *et al.*, 2008; 2012)

3.5.3.9 Redação e edição

Nas etapas finais, a redação dos resultados, discussão e conclusões deve ser feita levando-se em conta a questão estabelecida no primeiro passo da pesquisa.(2012)

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos artigos científicos publicados até julho de 2014, realizados em adultos, que recebessem intervenção não medicamentosa, que possuísem grupo controle, que relatassem os níveis de citraturia de 24 horas pré e pós-intervenção. Caso houvesse a descrição de recorrência de NL no seguimento pós-intervenção, esta seria registrada para análise.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os estudos que abordassem unicamente o tratamento medicamentoso da NL ou cujos participantes fossem portadores de causas secundárias de NL.

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Esta revisão foi realizada com um protocolo pré-definido e de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses, ANEXO 1).(Moher *et al.*, 2009) Foram realizadas buscas eletrônicas aos bancos de dados Medline-PubMed, Embase, Cochrane Library, SciELO e LILACS, em busca de estudos publicados até julho de 2014.

Foram utilizadas combinações de palavras-chave e termos médicos (MESH) a serem pesquisados nos títulos e texto dos artigos, que fossem relacionados a adultos, intervenções não-farmacológicas (dieta, frutas, sucos de frutas, refrigerantes, bebidas esportivas, água mineral, chás, bebidas comerciais), e que descrevessem dados sobre os desfechos de interesse (citraturia, fatores bioquímicos de risco para NL, ou recorrência de NL). Os termos pesquisados foram: 'NL', 'citrato', 'ácido cítrico', 'dieta', 'frutas' e outros.

Foram pesquisados estudos randomizados com desenho experimental, paralelo ou *cross-over*. Não houve restrição à língua em que o estudo foi publicado. Na busca por estudos adicionais, também foram consultadas as listas de referências de estudos selecionados e revisões sistemáticas importantes sobre o tema. Publicações duplicadas foram identificadas através de pesquisa para a combinação entre primeiro, segundo e último autores.

Os estudos identificados foram lidos na íntegra por dois revisores independentes para averiguar a duplicação. Quando informações relevantes não estavam disponíveis nos manuscritos, os primeiros e últimos autores foram contatados para obtenção dos dados. A estratégia completa de pesquisa é descrita no QUADRO 3.

QUADRO 3 – ESTRATÉGIA COMPLETA DE PESQUISA ÀS PRINCIPAIS BASES DE DADOS.

```

((((("citric acid"[MeSH Terms] OR ("citric"[All Fields] AND "acid"[All Fields])
OR "citric acid"[All Fields]) OR ("citrates"[MeSH Terms] OR "citrates"[All
Fields])) OR ("citric acid"[MeSH Terms] OR ("citric"[All Fields] AND
"acid"[All Fields]) OR "citric acid"[All Fields] OR "citrate"[All Fields] OR
"citrates"[MeSH Terms] OR "citrates"[All Fields])) OR "citric
acid/urine"[Mesh Terms]) AND (((((((((((("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All
Fields]) OR "aloe/metabolism"[Mesh Terms]) OR ("fruit"[MeSH Terms] OR
"fruit"[All Fields] OR "fruits"[All Fields])) OR ("linoleic acids"[MeSH Terms]
OR ("linoleic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "linoleic acids"[All
Fields])) OR ("phosphoric acids"[MeSH Terms] OR ("phosphoric"[All
Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "phosphoric acids"[All Fields])) OR
("plant extracts"[MeSH Terms] OR ("plant"[All Fields] AND "extracts"[All
Fields]) OR "plant extracts"[All Fields])) OR ("Phyllanthus"[MeSH Terms] OR
"Phyllanthus"[All Fields])) OR "citrus sinensis/metabolism"[Mesh Terms])
OR "citrus paradisi/metabolism"[Mesh Terms]) OR ("caffeine"[MeSH
Terms] OR "caffeine"[All Fields])) OR ("therapy"[Subheading] OR
"therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH
Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("therapy"[Subheading] OR
"therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR
"therapeutics"[All Fields])) AND (("kidney calculi/prevention and
control"[Mesh Terms] AND ("prevention and control"[Subheading] OR
("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and
control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH
Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control
groups"[All Fields])) OR nephrolithiasis[tiab])

```


4.3 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois autores verificaram os títulos e resumos de todos os estudos inicialmente identificados pelos critérios acima referidos. Foram excluídos os estudos que avaliassem apenas os efeitos de intervenções farmacológicas sobre a citraturia, estudos com animais, estudos em que não houvesse a descrição de período de *wash-out* (no caso dos estudos *cross-over*) ou em que não houvesse a descrição de um grupo de controle.

Os textos completos dos estudos que atenderam a todos os critérios de seleção foram obtidos. Tais estudos foram lidos por, pelo menos, dois autores, para assegurar que os critérios de revisão sistemática foram atendidos. Quaisquer desacordos sobre a seleção dos artigos foram resolvidos por meio de discussão e, se necessário, por um terceiro avaliador. Em 6 resumos, um terceiro revisor pronunciou-se sobre os critérios de seleção.

4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Foi utilizado um formulário predefinido para a coleta de dados por dois dos autores. Uma terceira autora revisou os dados extraídos. As características extraídas incluíram: autor, ano de publicação, origem geográfica e definição da fonte de estudo, concepção e financiamento, de gênero dos participantes, etnia, idade, residência, duração da intervenção, comorbidades, critérios de inclusão e exclusão, o modo de administração da intervenção, intenção de tratar, os participantes do grupo de controle e intervenção, e citraturia antes e após a intervenção nos dois grupos. Foram registrados níveis de citrato urinário de 24 horas pré e pós-intervenção de citraturia em mg/dia. Os valores de citraturia e calciuria relatados em mmol/dia foram convertidos para mg/dia (multiplicando por 208 e 40, respectivamente). (Mrkobrada *et al.*, 2008) A qualidade dos estudos individuais e risco de viés foram avaliados por dois revisores de acordo com a Ferramenta de Cochrane para Avaliação de Viés (Higgins *et al.*, 2011), que compreende os seguintes critérios: randomização adequada, alocação de participantes, cegamento dos resultados, apresentação de resultados, dados incompletos, o relatório seletivo de resultados e de outras fontes de viés. Níveis

pré e pós-intervenção de citraturia foram registrados como variáveis contínuas, quando disponíveis em estudos individuais. A estimativa do tamanho do efeito da intervenção em cada estudo foi calculada pela diferença entre a média final entre o grupo controle e o grupo intervenção, e apresentada em mg/dia (IC 95%). Optou-se por utilizar apenas as estimativas finais devido à falta de dados sobre valores médios e suas respectivas variâncias pré-intervenção na maioria dos estudos.(Follmann *et al.*, 1992; Higgins *et al.*, 2011) Os estudos foram subagrupados de acordo com seu delineamento (ensaios clínicos randomizados - ECR e estudos *cross-over* - CO], e em seguida, de acordo com o tipo de intervenção. Os subgrupos assim criados foram: sucos de frutas, refrigerantes, água mineral rica em cálcio rica em magnésio, dieta com alto teor de fibras, dieta com baixo teor de proteínas de origem animal e extrato vegetal (*Phyllanthus niruri*, ou chá de “quebra-pedra”).

4.5 SUMÁRIO DOS DADOS (META-ANÁLISE)

Foi realizada meta-análise por efeitos aleatórios de acordo com o tipo de intervenção, e a heterogeneidade foi avaliada pela estatística I-squared (I^2).(Higgins *et al.*, 2002) O viés de publicação foi avaliado utilizando-se o *funnel plot*. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. Todas as análises foram realizadas com a versão 12.0 do software Stata (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificadas 427 referências pela estratégia de busca e 18 pela pesquisa em fontes adicionais. Duplicação foi identificada em 10 estudos, os quais foram excluídos. Nos 435 estudos restantes foram lidos os títulos e abstracts procurando por critérios de exclusão, restando 71 referências. Foi obtido o texto integral destes artigos, os quais foram lidos para assegurar que atendessem aos critérios de elegibilidade.

Destes 71 artigos, foram excluídos os seguintes: 41 pela ausência de um grupo controle e 6 devido à falta de quantificação do citrato urinário. Cinco estudos relatavam apenas intervenção farmacológica com citrato, três eram observacionais, um era uma revisão narrativa da literatura, e um devido à falta de informações que não puderam ser obtidas após o contato com o autor correspondente. Ao final, 13 estudos originais, envolvendo 18 diferentes amostras (intervenções diferentes em um mesmo estudo *cross-over*) preencheram os critérios de inclusão propostos para esta revisão sistemática. Os estudos foram publicados entre 1993 e 2012 e foram realizados em quatro países (Estados Unidos, França, África do Sul e Brasil). O fluxo completo das informações na fase de identificação e seleção dos estudos pode ser observado na FIGURA 1.

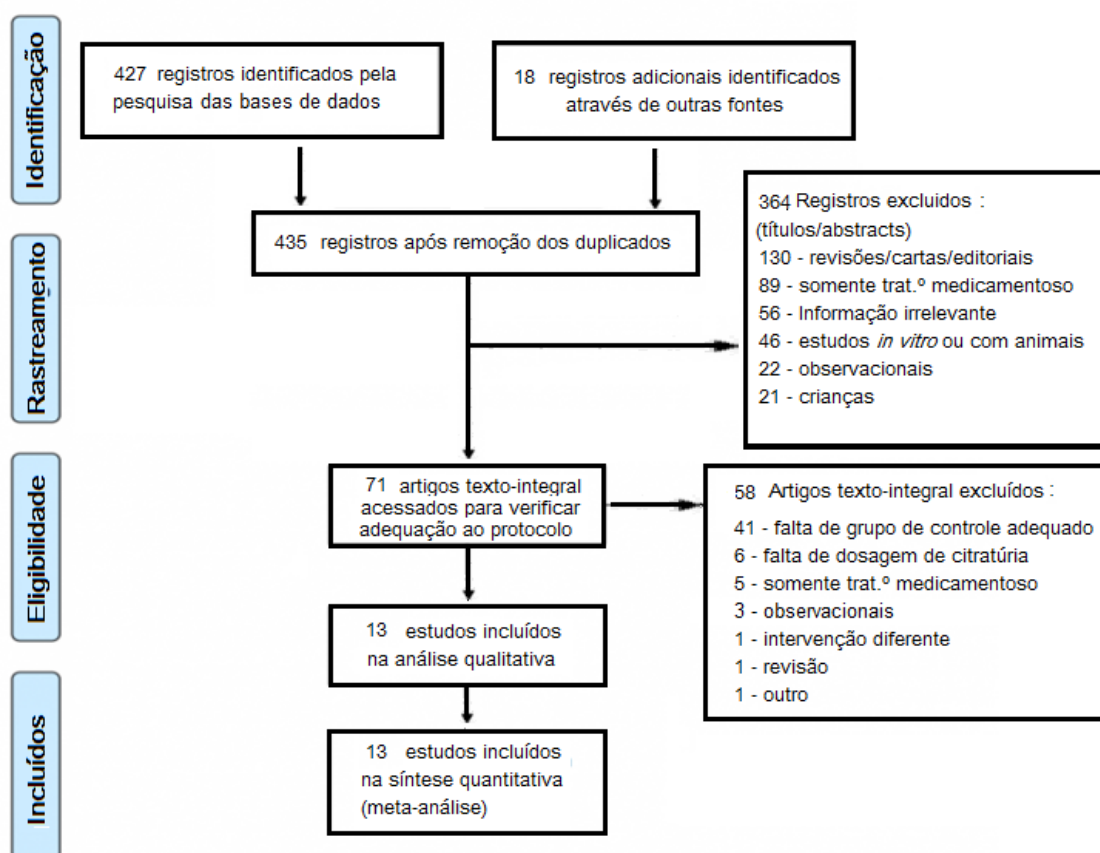
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A TABELA 1 apresenta as principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. As amostras variaram de 6 a 60 participantes (número total=358), com média de idade de $43 \pm 11,1$ anos. Cinco amostras avaliavam exclusivamente homens (Coe, Parks e Webb, 1992; Wabner *et al.*, 1993; Rodgers, 1997), três amostras avaliavam exclusivamente mulheres (Coe, Parks e Webb, 1992; Rodgers, 1997), e as outras avaliavam homens e mulheres. Em um estudo com 12 participantes, a proporção de homens e mulheres não foi descrita.(Gettman *et al.*, 2005) Nenhum dos estudos relatava comorbidades ou

terapia medicamentosa concomitante. Em um estudo, alguns indivíduos usaram tratamento medicamentoso com citrato, mas após a fase de intervenção não medicamentosa.(Wabner *et al.*, 1993)

Em relação aos antecedentes de NL e fatores de risco para litíase, seis amostras incluíam FC de cálcio (Massey *et al.*, 1998; Rotily *et al.*, 2000; Massey *et al.*, 2001; Nishiura *et al.*, 2004; Gettman *et al.*, 2005; Dussol *et al.*, 2008) e dois

FIGURA 1 – FLUXO DE INFORMAÇÕES NA FASE DE IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS



estudos avaliavam tanto indivíduos litíasicos como não litíasicos.(Wabner *et al.*, 1993; Rodgers, 1997) Em cinco estudos, participaram apenas indivíduos saudáveis.(Coe, Parks e Webb, 1992; Goldfarb *et al.*, 2001; Mcharg *et al.*, 2003; Passman *et al.*, 2009; Sumorok *et al.*, 2012) Quatro estudos (cinco amostras) incluíam indivíduos hipercalciúricos,(Coe, Parks e Webb, 1992; Rotily *et al.*, 2000; Massey *et al.*, 2001; Dussol *et al.*, 2008) e dois incluíam pacientes

hipocitrátúricos.(Wabner *et al.*, 1993; Dussol *et al.*, 2008) Um estudo incluiu três litiásicos hipocitrátúricos e oito não litiásicos normocitrátúricos.(Wabner *et al.*, 1993) Considerou-se como hipercalciúria a excreção urinária de cálcio superior a 250 mg/dia em mulheres e 300 mg/dia em homens. A hipocitraturia foi definida como níveis de excreção urinária de citrato em 24 horas inferior a 320 mg/dia.(Zuckerman *et al.*, 2009)

A duração das intervenções variou de 1 a 192 semanas. Em relação à concepção do estudo, quatro eram ECR (Rotily *et al.*, 2000; Nishiura *et al.*, 2004; Gettman *et al.*, 2005; Dussol *et al.*, 2008) e nove eram do tipo *cross-over* (Coe, Parks e Webb, 1992; Wabner *et al.*, 1993; Rodgers, 1997; Massey *et al.*, 1998; Goldfarb *et al.*, 2001; Massey *et al.*, 2001; Mcharg *et al.*, 2003; Passman *et al.*, 2009; Sumorok *et al.*, 2012). Apenas dois estudos relatavam a quantidade de citrato disponível na intervenção.(Gettman *et al.*, 2005; Sumorok *et al.*, 2012) Não foi encontrado o relato de efeitos adversos em nenhum dos estudos incluídos. A TABELA 1 apresenta as principais características gerais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, e na TABELA 2 são demonstradas as características gerais de acordo com o delineamento metodológico.

A avaliação da qualidade dos estudos de maneira geral mostrou risco incerto ou elevado de viés. A FIGURA 2 apresenta a qualidade dos estudos incluídos, de acordo com a ferramenta da Colaboração Cochrane para Avaliação de Risco de Viés.(Higgins *et al.*, 2011)

FIGURA 2 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (FERRAMENTA COCHRANE)

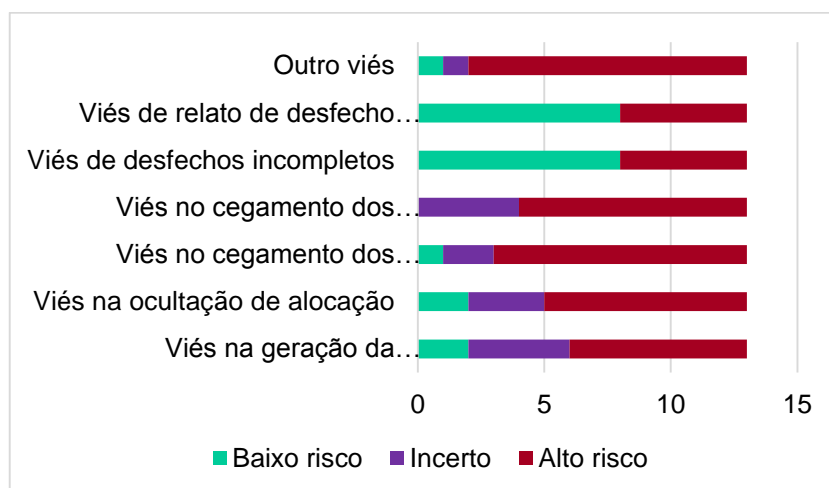


TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor	Ano	Local	Tipo de estudo	Form. Cálc.	Hiper calc	Hipo citr	Interv. N	Homens %	Idade: Média (DP)	Intervenção	Volume da intervenção (l/dia)	Citrato na intervenção (mg/l)	Controle	Duração (semanas)	Wash-out (dias)
Coe, F.L.	1992	EUA	CO	Não	Sim	Não	6	0		Suco de Laranja/CCM	0,71		Dieta usual	12	7
Coe, F.L.	1992	EUA	CO	Não	Sim	Não	6	100		Suco de Laranja/CCM	0,71		Menos cálcio	12	7
Dussol, B.	2008	França	ECR	Sim	Sim	Sim	60	65	45 (11,0)	Dieta alta-fibra	NA		Dieta usual	192	
Gettman, M.T.	2005	EUA	ECR	Sim	Não	Não	12	50	36 (6,5)	Suco de <i>Cranberry</i>	1,00	2340	Água	5	21
Goldfarb, D.S.	2001	EUA	CO	Não	Não	Não	10	50		Suco de <i>Grapefruit</i>	0,72		Água	2	7
Massey, L.K.	1998	EUA	CO	Sim	Não	Não	21	90	57 (14,0)	Suco de Maçã	0,54		Leite	1	0,5
Massey, L.K.	2001	EUA	CO	Sim	Sim	Não	23	65	50 (14,6)	Dieta baixa prot. animal	NA		Dieta usual	3	1
													Menos oxal.		
McHarg, T.	2003	África do Sul	CO	Não	Não	Não	20	100		Suco de <i>Cranberry</i>	0,50		Água	6	14
Nishiura, J.L.	2004	Brasil	ECR	Sim	Não	Não	33	57	38 (8,0)	Extrato <i>P. niruri</i>	NA		Placebo	12	
Passman, C.M.	2009	EUA	CO	Não	Não	Não	6	33	29	Refresco <i>diet</i> cítrico		2330	Dieta	3	2
Rodgers, A.L.	1997	África do Sul	CO	Sim	Não	Não	20	100		Água mineral c/ Ca/Mg	1,50		Água	1	3
Rodgers, A.L.	1997	África do Sul	CO	Sim	Não	Não	20	0		Água mineral c/ Ca/Mg	1,50		Água	1	3
Rodgers, A.L.	1997	África do Sul	CO	Não	Não	Não	20	100		Água mineral c/ Ca/Mg	1,50		Água	1	3
Rodgers, A.L.	1997	África do Sul	CO	Não	Não	Não	20	0		Água mineral c/ Ca/Mg	1,50		Água	1	3
Rotily, M.	2000	França	ECR	Sim	Não	Não	31	58	45 (12,0)	Dieta alta-fibra	NA		Dieta usual	16	
Rotily, M.	2000	França	ECR	Sim	Sim	Não	34	82	45 (12,0)	Dieta baixa prot. animal	NA		Dieta usual	16	
Sumorok, N.T.	2012	EUA	CO	Não	Não	Não	12			Refrigerante <i>diet</i> cítrico	1,06	1677	Água	2	3
Wabner, C.L.	1993	EUA	CO	Sim(3)	Não	Sim (3)	11	100	45	Suco de Laranja	1,02		Água	4	7
				Não (8)		Não (8)									

Hipercalc: Hipercalcúria (calcúria >250 mg/dia (mulheres); >300 mg/dia (homens) (Curhan *et al.*, 1998); Hipocitr: hipocitraturia (citraturia <320 mg/dia)(Zuckerman *et al.*, 2009).

Form. Cálc.: formadores de cálculos; Interv. N: número de participantes que receberam a intervenção; DP: desvio padrão; ECR: estudo clínico randomizado; CO: cross-over; CCM: complexo cálcio-citrato; Ca/Mg: Cálcio/Magnésio; NA: não aplicável; prot.: proteína; *diet*: dietético

TABELA 2 – COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS GERAIS ENTRE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E ESTUDOS *CROSS-OVER*

Características	ECRs (amostras)	COs (amostras)	Total
Estudos (número de participantes)	5 (163)	13 (195)	18 (358)
Homens (%)	62	62	61
Idade (média±DP) anos	42±9,9	45±14,3	43±11,1
Formadores de cálculos %*	100(5/5)	31-38,5 (4-5/13)	44-50 (8-9/18)
Hipercalcêuricos (%)	40(2/5)	23(3/13)	27(5/18)
Hipocitrátúricos (%)*	20(1/5)	7,6-15,3 (1-2/13)	11,1-16,6 (2-3/18)
Tipo de intervenção			
Dieta	3	1	4
Sucos de frutas	1	6	7
Água mineral rica em Ca/Mg	-	4	4
Refrigerantes e outras bebidas	-	2	2
Extrato vegetal	1	-	1
Duração (mín-máx) (semanas)	5-192	1-12	1-192
Localização / amostras			
EUA	1	8	9
França	-	3	3
África do Sul	-	5	5
Brasil	1	-	1

ECRs: estudos clínicos randomizados; COs: estudos *cross-over*; DP: desvio padrão; mín: mínimo; máx: máximo; Ca/Mg: Cálcio/Magnésio

* Em um estudo *cross-over*, a população incluída era mista, com 3 indivíduos hipocitrátúricos formadores de cálculos e 8 normocitrátúricos não formadores de cálculos.

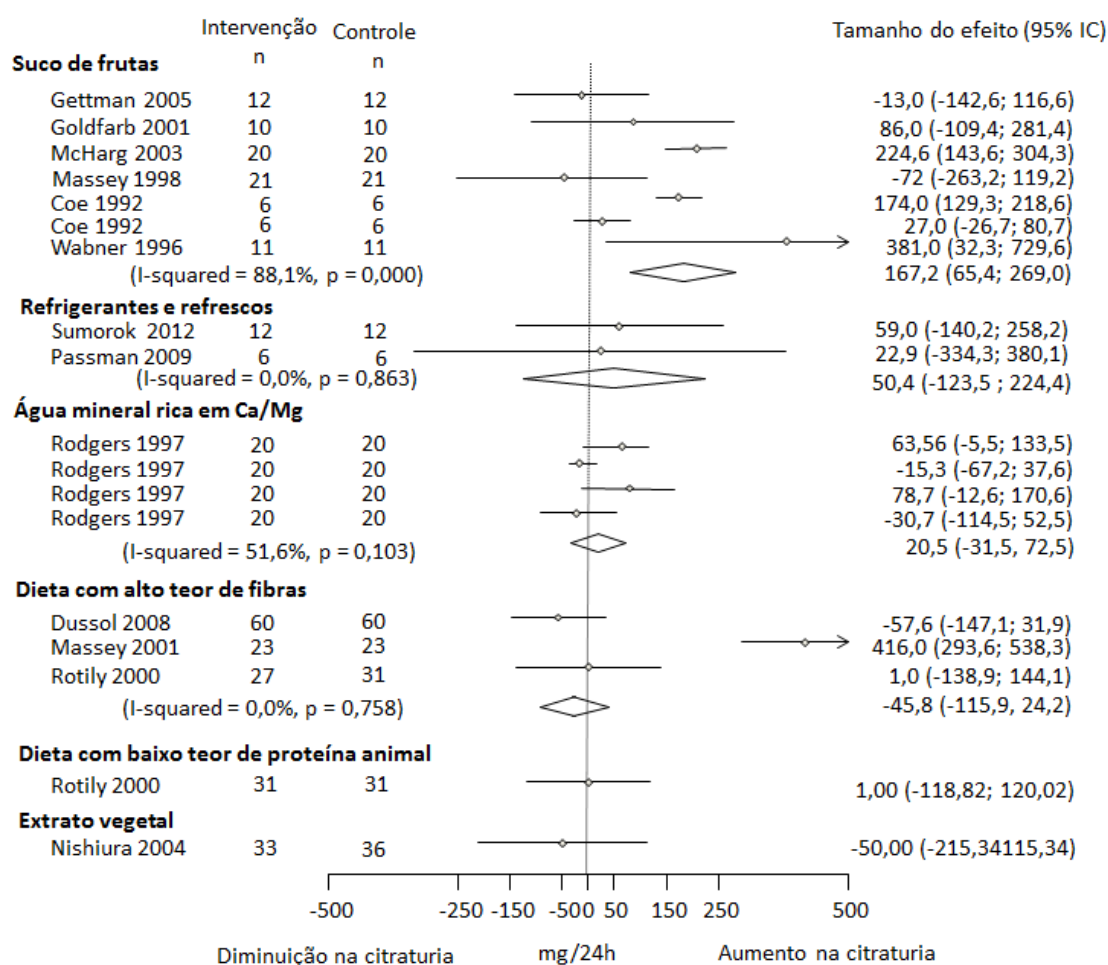
5.3 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS SOBRE A CITRATURIA

Os estudos identificados foram divididos em subgrupos de acordo com os tipos de intervenção (FIGURA 3): sucos de frutas comerciais, refrigerantes, água mineral rica em cálcio e magnésio, dieta rica em proteínas de origem vegetal e dieta com baixo teor de proteínas de origem animal, e extrato vegetal. Três destes estudos abordavam o aumento do teor de fibras ou redução das proteínas de origem animal (Rotily *et al.*, 2000; Massey *et al.*, 2001; Dussol *et al.*, 2008),

um estudo avaliou o efeito de um extrato de planta (*P. niruri*) (Nishiura *et al.*, 2004) e os outros nove avaliaram os resultados de diferentes sucos e refrigerantes. (Coe, Parks e Webb, 1992; Wabner *et al.*, 1993; Rodgers, 1997; Massey *et al.*, 1998; Goldfarb *et al.*, 2001; Mcharg *et al.*, 2003; Gettman *et al.*, 2005; Passman *et al.*, 2009; Sumorok *et al.*, 2012)

Grande heterogeneidade foi encontrada entre os estudos ($I^2=83,5\%$; $P<0,001$); por esta razão, optou-se por apresentar os resultados resumidos por subgrupos de tipos de intervenção. Meta-análise por efeito aleatório e a heterogeneidade por tipo de intervenção são apresentadas na FIGURA 3.

FIGURA 3 – EFEITO DE ESTUDOS INDIVIDUAIS SOBRE OS NÍVEIS DE CITRATURIA NOS GRUPOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE, POR TIPO DE INTERVENÇÃO



5.3.1 Efeitos de sucos de frutas e outras bebidas comerciais

Nove estudos (172 participantes) relataram a utilização de sucos de frutas ou refrigerantes comerciais, e os efeitos sobre os níveis de citrato urinário variaram de -13,0 a 381,0 mg/dia. A estimativa de efeito neste grupo de intervenção mostrou aumento significativo nos níveis de citrato urinário (IC 95%) de 167,2 (65,4; 269) mg/dia, com valor de $I^2=88,1\%$, $p<0,001$.

5.3.1.1 Suco de laranja

Dois dos estudos *cross-over* incluídos utilizaram suco de laranja.(Coe, Parks e Webb, 1992; Wabner *et al.*, 1993) O primeiro relatava o efeito deste suco comercial em oito indivíduos saudáveis (média de idade, 33 anos) e três hipocitrátúricos formadores de cálculo (média de idade, 57 anos) (Wabner *et al.*, 1993); ocorreu aumento na citraturia durante a fase de suco de laranja (381,0 mg/dia; 32,3-729,6 mg/dia). O segundo estudo avaliava o efeito do suco de laranja fortificado com cálcio-citrato-malato (CCM) em 12 adultos com hipercalciúria idiopática, não-FC (6 homens, 6 mulheres).(Coe, Parks e Webb, 1992) A citraturia aumentou em ambos os sexos, mas em mulheres o aumento foi maior do que nos homens (174 mg/dia em mulheres, 129,3-218,6 mg/dia; 27 mg/dia em homens, -26,7 a 80,7 mg/dia). O cálcio urinário não foi afetado pelo tratamento.(Coe, Parks e Webb, 1992)

5.3.1.2 Suco de *cranberry*

Dois estudos, um ECR (Gettman *et al.*, 2005) e um estudo *cross-over* (Mcharg *et al.*, 2003), avaliaram o efeito do suco de *cranberry*. No primeiro estudo, a ingestão diária de 1 l de suco comercial de *cranberry* (equivalente a 270 mg/dia) durante 5 semanas, não produziu aumento significativo no citrato urinário em 12 indivíduos litíasicos.(-13,0 mg/dia; -142,6 a 116,6 mg/dia) (Gettman *et al.*, 2005) No segundo estudo, o efeito do suco de *cranberry* (500 ml de suco em 1500 ml de água) foi comparado com a administração de água

durante 2 semanas em 20 indivíduos saudáveis e levou a um significativo aumento nos níveis de citraturia (224,6 mg/dia; 206,7- 242,4 mg/dia).(Goldfarb *et al.*, 2001; Mcharg *et al.*, 2003)

5.3.1.3 Suco de *grapefruit* (toranja)

Um estudo cross-over com 10 participantes saudáveis utilizou 720 ml de suco de *grapefruit* por dia durante 2 semanas (Goldfarb *et al.*, 2001); com esta abordagem, houve aumento na excreção de citrato (95% IC 86,0 mg/dia; -109,4 a 241,4 mg/dia).

5.3.1.4 Suco de maçã

Um estudo utilizou suco de maçã (540 ml) por uma semana em 21 adultos normocalciúricos, FC (Massey *et al.*, 1998); esta intervenção não produziu modificações na citraturia (-72,0 mg/dia; -263,2 a 119,2 mg/dia).

5.3.1.5 Outras bebidas comerciais

Dois artigos avaliaram o efeito de outras bebidas comerciais: um refresco de laranja (Passman *et al.*, 2009) e um refrigerante carbonatado de laranja.(Sumorok *et al.*, 2012) No primeiro, seis adultos saudáveis não-formadores de cálculo ingeriram um refresco contendo citrato (2.330 mg/l).(Passman *et al.*, 2009) Houve um leve aumento na excreção de citrato com o consumo desta bebida (229 mg/dia; -334,3 a 380,1 mg/dia). Em outro estudo, 1,060 l de um refrigerante de laranja foi administrado a 12 homens e mulheres saudáveis.(Sumorok *et al.*, 2012) Como resultado, não houve diferença significativa na média de excreção de citrato urinário entre o período de controle e o período de estudo (59,0 mg/dia; -140,2 a 258,2 mg/dia).

5.3.1.6 Efeito de água mineral rica em cálcio e magnésio

Em um estudo no qual foram analisadas quatro subgrupos e um total de 80 indivíduos, os efeitos de água mineral rica em cálcio e magnésio foram comparados com os efeitos de água corrente comum.(Rodgers, 1997) O tamanho do efeito (IC 95%) variou de -30 (-114,5; 52,5) a 63,56 (-5,5; 133,5) mg/dia. Os efeitos resumidos mostraram mudanças não significativas nos níveis de citrato urinário (IC 95%) de 20,5 (-31,5; 72,5). Os quatro subgrupos que foram submetidos a esta intervenção, e os respectivos efeitos sobre a citraturia, foram: homens saudáveis (63,56 mg/dia; 48,0-79,0 mg/dia), mulheres saudáveis (-15,3 mg/dia; -27,2 a -3,4 mg/dia), homens FC (78,7 mg/dia; 58,4-98,9 mg/dia) e mulheres FC (-30,7 mg/dia; -49,2 a -12,1 mg/dia).(Rodgers, 1997)

5.3.2 Efeitos de dieta com alto teor de fibras

Três estudos, envolvendo 124 indivíduos, relataram intervenção com dieta rica em fibras e os efeitos resumidos não mostraram mudança significativa nos níveis de citraturia (IC 95%) de -45,8 (-115,9; 24,2), com I^2 de 0% ($p=0,758$). Um estudo *cross-over* com 23 indivíduos (Massey *et al.*, 2001) e dois ensaios clínicos randomizados ($n=87$) (Rotily *et al.*, 2000; Dussol *et al.*, 2008) avaliaram o efeito da ingestão aumentada de fibras (frutas, cereais e legumes; conteúdo de fibra ≥ 25 g/dia). O estudo *cross-over* mostrou aumento na citraturia (416 mg/dia, 293,6-538,3 mg/dia).(Massey *et al.*, 2001) No primeiro estudo randomizado ($n=60$),(Rotily *et al.*, 2000) não houve aumento na citraturia (-57,6; -147,1 a 31,9), e o grupo com dieta rica em fibras apresentou taxa de recorrência de NL elevada quando comparado com o grupo controle (63 contra 48%, respectivamente). No segundo estudo randomizado com dieta com alto teor de fibras, o efeito foi nulo.(Dussol *et al.*, 2008)

5.3.3 Efeitos de dieta com baixo teor de proteína de origem animal

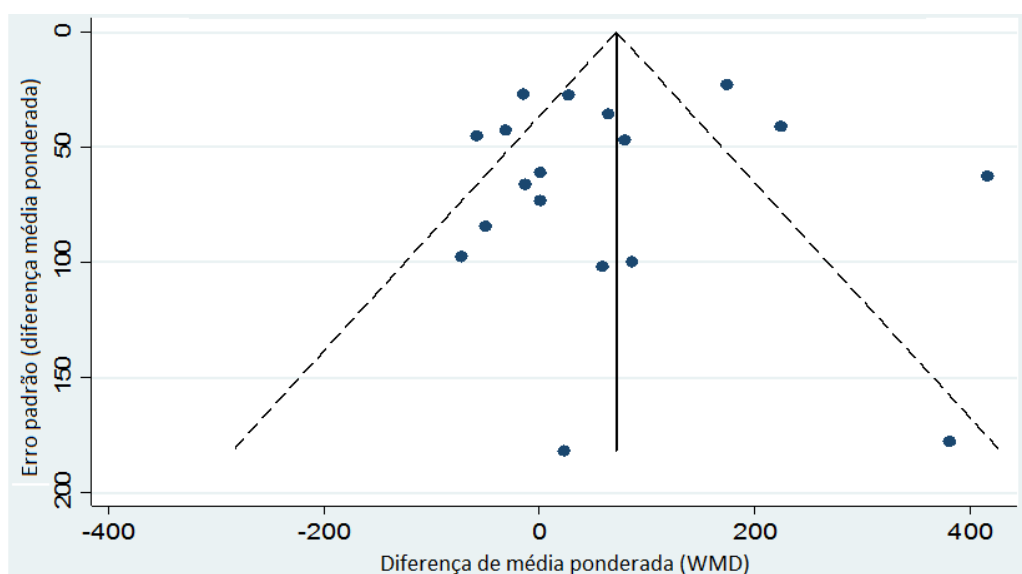
Um estudo com 31 participantes acompanhados por 16 semanas, relatou a substituição de proteínas de origem animal por proteínas vegetais (legumes, grãos, nozes, constituindo 43 e 50 g de proteína vegetal ao dia para mulheres e homens, respectivamente). Esta abordagem não causou aumento no citrato urinário (0,6 mg/dia; -118,8 a 120,0 mg/dia). (Dussol *et al.*, 2008)

5.3.4 Efeitos de um extrato vegetal

Um RCT (n=69) estudou o efeito do extrato de *Phyllanthus niruri* (popularmente conhecido como "chá de quebra-pedra") em 69 formadores de cálculo de cálcio (24% hipocitratúricos; 45% hipercalcúricos). O extrato teve um pequeno efeito sobre os níveis de citrato urinário (-50 mg/dia; -212,8 a 112,8 mg/dia). (Nishiura *et al.*, 2004)

O *funnel plot*, construído com todos os estudos combinados, mostrou sinais de viés de publicação, o que pode caracterizar, entre outras causas, que foram publicados predominantemente os estudos com efeitos positivos e com pequenas amostras, conforme observado na FIGURA 4.

FIGURA 4 – GRÁFICO EM FUNIL (*FUNNEL PLOT*) COM TODOS OS ESTUDOS COMBINADOS



6 DISCUSSÃO

Nossa revisão sistemática incluiu estudos que relatam os efeitos de intervenções não-farmacológicas sobre fatores de risco de NL e bioquímica urinária. Não encontramos até o momento evidências que sustentem a recomendação de medidas não-farmacológicas para aumentar os níveis de citrato urinário.

Com base nos estudos agrupados por tipo de intervenção, o efeito das intervenções não-farmacológicas sobre o citrato urinário e sobre a evolução da NL, tanto em FC como em indivíduos não litíasicos permanece incerto. Além disso, a aplicação dos critérios de inclusão identificou apenas 13 artigos (com um total de 358 participantes) para inclusão nesta revisão, o que é um número muito reduzido de estudos considerando a frequência com que medidas dietéticas para aumentar o citrato urinário são recomendadas.(Seltzer *et al.*, 1996; Odvina, 2006; Kang *et al.*, 2007; Haleblian *et al.*, 2008; Pearle *et al.*, 2014)

Quando em quantidades suficientes na urina (>320 mg/dia) (Zuckerman *et al.*, 2009), o citrato tem a capacidade de inibir a formação de cálculos de cálcio. (Ryall, 1997; Pearle *et al.*, 2014) A terapia farmacológica com citrato de potássio reduz o risco de recorrência de nefrolitíase, como demonstrado em ensaios prospectivos, randomizados e controlados em pacientes com baixos níveis de citraturia de 24 horas.(Barcelo *et al.*, 1993; Ettinger *et al.*, 1997; Odvina, 2006; Lojanapiwat *et al.*, 2011; Pearle *et al.*, 2014) A terapia com citrato é também benéfica em pacientes que formam cálculos em pH urinário baixo, mesmo quando a excreção urinária de citrato é normal. O tratamento com citrato de potássio também inibe a cristalização do fosfato de cálcio e deve ser utilizado em indivíduos que formam cálculos de fosfato de cálcio.(Pearle *et al.*, 2014) No entanto, efeitos colaterais foram relatados em quase 30% dos pacientes que usam preparações farmacológicas contendo citrato.(Premgamone *et al.*, 2001; Borghi *et al.*, 2002) Portanto, frutas e legumes constituem uma abordagem racional para aumentar a citraturia, porque estes alimentos tendem a criar um meio ligeiramente alcalino, o que favorece a excreção de citrato.(Meschi *et al.*, 2004; Baia L *et al.*, 2012; Heilberg *et al.*, 2013)

Este trabalho sugere que a metodologia dos ensaios não farmacológicos incluídos está abaixo do ideal. Neste tipo de intervenção, por vezes é difícil

padronizar alguns aspectos ou garantir o cegamento dos participantes. Porém, de acordo com a Ferramenta Cochrane, que avalia diferentes causas de risco de viés, nenhum dos estudos incluídos preencheu todos os requisitos de qualidade.

Os ensaios analisados eram geralmente de curta duração, apesar de o seguimento clínico ter variado de 1 a 192 semanas. Dos 13 estudos, 33% duraram menos que 4 semanas. Acreditamos que a curta duração de um estudo não necessariamente indica um viés nesse tipo de abordagem, devido às características peculiares do metabolismo do citrato após a ingestão. A ingestão de citrato de potássio provoca um aumento significativo na excreção de citrato que começa 20 minutos após a ingestão e atinge picos 60-80 minutos após a ingestão.(Calo *et al.*, 1995) No entanto, apenas um estudo entre os incluídos relatou um follow-up suficientemente longo para detectar episódios de NL. (Dussol *et al.*, 2008)

No geral, a qualidade metodológica dos estudos incluídos não foi ideal (FIGURA 2). Apesar da maioria dos estudos indicar que os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em grupos de tratamento e que a ordem das fases de tratamento também ter sido aleatoriamente distribuída, apenas uma minoria descreveu os métodos reais de randomização. Em alguns estudos não havia descrição de características básicas, como o gênero dos participantes ou a quantidade de fluido ingerida como parte da fase de intervenção ou de controle, o que dificulta a generalização de algumas conclusões. Em alguns dos estudos, ácido cítrico foi descrito como o equivalente de citrato.(Odvina, 2006) Também não está claro se as intervenções de citrato predominantes foram citrato alcalino ou não alcalino, uma vez que os seus efeitos sobre citraturia estão relacionados a alterações induzidas no estado ácido-base.(Odvina, 2006) Em vários estudos, não foi realizada a análise do citrato ingerido diariamente, de modo que não foi possível nenhuma conclusão a respeito da relação entre citrato ingerido nas intervenções e o citrato excretado.

Nenhum estudo relatou a ocorrência de efeitos adversos. O estudo com o maior número de desistências também foi o que apresentou maior período de seguimento com intervenção, o que deixa espaço para hipóteses sobre a adesão.

Nosso estudo tem alguns pontos fortes e limitações. De acordo com nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática do efeito de intervenções

não-farmacológicas sobre os níveis de citrato urinário, realizada sob adequada orientação metodológica.(Moher *et al.*, 2009; Moher *et al.*, 2015) Foi realizada uma busca minuciosa e abrangente, e foram relatados os resultados dos estudos individuais e também a qualidade dos estudos incluídos. Entretanto, nossa suposição de que os grupos de intervenção e controle apresentavam iguais variáveis prognósticas na fase de pré-intervenção, importante para calcular os tamanhos dos efeitos individuais, pode não ter sido atingida em todos os estudos. A falta de dados pré-intervenção e a falta de informações sobre o conteúdo de citrato em cada intervenção indicam, portanto, a necessidade de melhorias metodológicas nestes tópicos. Além disso, os estudos não mostraram um impacto positivo consistente na excreção de citrato urinário em populações com diferentes antecedentes litiásicos. Portanto, os resultados individuais não devem ser generalizados para outros grupos.

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, a real importância das terapias não-farmacológicas ainda não está definitivamente estabelecida. Obviamente, continua a ser um assunto de grande interesse prático, considerando-se a importância de uma forma de tratamento que favoreça uma adesão adequada e com mínimos efeitos colaterais. São necessários estudos com maior número de participantes que possuam alto risco para nefrolitíase, com períodos mais longos de *follow-up* e padrões metodológicos mais rigorosos. Da mesma forma, a avaliação dos efeitos das intervenções não-farmacológicas não deve se restringir à citraturia, mas abordar também a potencial prevenção da formação de novos cálculos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, K.; DASGUPTA, P.; KHAN, M. S. Cystine calculi: challenging group of stones. **Postgrad Med J**, v. 82, n. 974, p. 799-801, Dec 2006.

ALPERN, R. J.; SAKHAE, K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: homeostatic mechanisms produce significant morbidity. **Am J Kidney Dis**, v. 29, n. 2, p. 291-302, Feb 1997.

ANTONELLI, J.; PEARLE, M. Dietary calcium and prevention of calcium stones: more or less? In: PEARLE, M. e NAKADA, S. Y. (Ed.). **Practical Controversies in Medical Management of Stone Disease**. New York - Heidelberg - London: Springer, 2014. cap. 3, p.29-44.

ARAS, B.; KALFAZADE, N.; TUGCU, V.; KEMAHLI, E.; OZBAY, B.; POLAT, H.; TASCI, A. I. Can lemon juice be an alternative to potassium citrate in the treatment of urinary calcium stones in patients with hypocitraturia? A prospective randomized study. **Urol Res**, v. 36, n. 6, p. 313-7, Dec 2008.

ARRABAL-POLO, M. A.; ARRABAL-MARTIN, M.; GARRIDO-GOMEZ, J. Calcium renal lithiasis: metabolic diagnosis and medical treatment. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 131, n. 1, 2013.

ARUGA, S.; WEHRLI, S.; KAISLING, B.; MOE, O. W.; PREISIG, P. A.; PAJOR, A. M.; ALPERN, R. J. Chronic metabolic acidosis increases NaDC-1 mRNA and protein abundance in rat kidney. **Kidney Int**, v. 58, n. 1, p. 206-15, Jul 2000.

ASPLIN, J. R. Uric acid stones. **Semin Nephrol**, v. 16, n. 5, p. 412-24, Sep 1996.

ASPLIN, J. R. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 31, n. 4, p. 927-49, Dec 2002.

ASPLIN, J. R. Evaluation of the kidney stone patient. **Semin Nephrol**, v. 28, n. 2, p. 99-110, Mar 2008.

ASSELMAN, M.; VERHULST, A.; DE BROE, M. E.; VERKOELEN, C. F. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 12, p. 3155-66, Dec 2003.

BAENA, C. P. Meta-Analysis and Systematic Review: Is it Gold-Standard? **Rev Med UFPR**, v. 1, n. 2, p. 4, 2014.

BAIA L, C.; BAXMANN, A. C.; MOREIRA, S. R.; HOLMES, R. P.; HEILBERG, I. P. Noncitrus alkaline fruit: a dietary alternative for the treatment of hypocitraturic stone formers. **J Endourol**, v. 26, n. 9, p. 1221-6, Sep 2012.

BAIK, I.; CURHAN, G. C.; RIMM, E. B.; BENDICH, A.; WILLETT, W. C.; FAWZI, W. W. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. **Arch Intern Med**, v. 160, n. 20, p. 3082-8, Nov 13 2000.

BANDI, G.; NAKADA, S. Y.; PENNISTON, K. L. Practical approach to metabolic evaluation and treatment of the recurrent stone patient. **Wisconsin Medical Journal**, v. 107, n. 2, p. 91-100, 2008.

BANSAL, A. D.; HUI, J.; GOLDFARB, D. S. Asymptomatic nephrolithiasis detected by ultrasound. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 4, n. 3, p. 680-4, Mar 2009.

BAO, Y.; WEI, Q. Water for preventing urinary stones. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 6, p. CD004292, 2012.

BARAC-NIETO, M. Effects of pH, calcium, and succinate on sodium citrate cotransport in renal microvilli. **Am J Physiol**, v. 247, n. 2 Pt 2, p. F282-90, Aug 1984.

BARCELO, P.; WUHL, O.; SERVITGE, E.; ROUSAUD, A.; PAK, C. Y. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. **J Urol**, v. 150, n. 6, p. 1761-4, Dec 1993.

BASAVARAJ, D. R.; BIYANI, C. S.; BROWNING, A. J.; CARTLEDGE, J. J. The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones. **European Urology - EAU - EBU Update Series**, n. 5, p. 11, 2007.

BAXMANN, A. C.; CARVALHO, M.; HEILBERG, I. P. Nutrição na Litíase Renal. In: RIELLA, M. C. e MARTINS, C. (Ed.). **Nutrição e o Rim**. Rio de Janeiro: GEN - Guanabara-Koogan, 2013. p.290-296.

BAXMANN, A. C.; DE, O. G. M. C.; HEILBERG, I. P. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. **Kidney Int**, v. 63, n. 3, p. 1066-71, Mar 2003.

BHASIN, B.; UREKLI, H. M.; ATTA, M. G. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. **World J Nephrol**, v. 4, n. 2, p. 235-44, May 6 2015.

BLEICH, H. L.; MOORE, M. J.; LEMANN, J., JR.; ADAMS, N. D.; GRAY, R. W. Urinary calcium excretion in human beings. **N Engl J Med**, v. 301, n. 10, p. 535-41, Sep 6 1979.

BOIM, M. A.; HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Phyllanthus niruri as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. **Int Braz J Urol**, v. 36, n. 6, p. 657-64; discussion 664, Nov-Dec 2010.

BORGHI, L.; GUERRA, A.; MESCHI, T.; BRIGANTI, A.; SCHIANCHI, T.; ALLEGRI, F.; NOVARINI, A. Relationship between supersaturation and calcium oxalate crystallization in normals and idiopathic calcium oxalate stone formers. **Kidney Int**, v. 55, n. 3, p. 1041-50, Mar 1999.

BORGHI, L.; MESCHI, T.; AMATO, F.; BRIGANTI, A.; NOVARINI, A.; GIANNINI, A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. **J Urol**, v. 155, n. 3, p. 839-43, Mar 1996.

BORGHI, L.; MESCHI, T.; MAGGIORE, U.; PRATI, B. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. **Nutr Rev**, v. 64, n. 7 Pt 1, p. 301-12, Jul 2006.

BORGHI, L.; MESCHI, T.; SCHIANCHI, T.; BRIGANTI, A.; GUERRA, A.; ALLEGRI, F.; NOVARINI, A. Urine volume: stone risk factor and preventive measure. **Nephron**, v. 81 Suppl 1, p. 31-7, 1999.

BORGHI, L.; SCHIANCHI, T.; MESCHI, T.; GUERRA, A.; ALLEGRI, F.; MAGGIORE, U.; NOVARINI, A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. **N Engl J Med**, v. 346, n. 2, p. 77-84, Jan 10 2002.

BRENNAN, S.; HERING-SMITH, K.; HAMM, L. L. Effect of pH on citrate reabsorption in the proximal convoluted tubule. **Am J Physiol**, v. 255, n. 2 Pt 2, p. F301-6, Aug 1988.

BRENNAN, T. S.; KLAHR, S.; HAMM, L. L. Citrate transport in rabbit nephron. **Am J Physiol**, v. 251, n. 4 Pt 2, p. F683-9, Oct 1986.

BRESLAU, N. A.; BRINKLEY, L.; HILL, K. D.; PAK, C. Y. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 66, n. 1, p. 140-6, Jan 1988.

BRIKOWSKI, T. H.; LOTAN, Y.; PEARLE, M. S. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 105, n. 28, p. 9841-6, Jul 15 2008.

BUEHLER, A. M.; FIGUEIRÓ, M. F.; CAVALCANTI, A. B.; BERWANGER, O. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados**. Brasília: Ministério da Saúde: 96 p. 2012.

CALO, L.; BORSATTI, A.; FAVARO, S.; RABINOWITZ, L. Kaliuresis in normal subjects following oral potassium citrate intake without increased plasma potassium concentration. **Nephron**, v. 69, n. 3, p. 253-8, 1995.

CARVALHO, M. Nefrolitíase In: RIELLA, M. C. (Ed.). **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010. p.571-586.

CARVALHO, M.; FERRARI, A. C.; RENNER, L. O.; VIEIRA, M. A.; RIELLA, M. C. [Quantification of the stone clinic effect in patients with nephrolithiasis]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 1, p. 79-82, Jan-Mar 2004.

CARVALHO, M.; FERRAZ, R. R. N.; HEILBERG, I. P. Fisiopatogenia: Físico-Química da Formação de Cálculos. In: HEILBERG, I. P. e SCHOR, N. (Ed.). **Cálculo Renal - Investigação e Terapêutica**. 1ª. São Paulo: Livraria Balieiro, 2015. cap. 2, p.8-21. ISBN 978-85-69540-02-1.

CARVALHO, M.; MULINARI, R. A.; NAKAGAWA, Y. Role of Tamm-Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 10, p. 1165-72, Oct 2002.

CARVALHO, M.; NAKAGAWA, Y. Supersaturação urinária e recorrência em nefrolitíase. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 25, p. 6, 1999.

CAUDARELLA, R.; VESCINI, F. Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment. **Arch Ital Urol Androl**, v. 81, n. 3, p. 182-7, Sep 2009.

CHOI, H. K.; CURHAN, G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. **BMJ**, v. 336, n. 7639, p. 309-12, Feb 9 2008.

CHOI, H. K.; WILLETT, W.; CURHAN, G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. **JAMA**, v. 304, n. 20, p. 2270-8, Nov 24 2010.

CICERELLO, E.; MERLO, F.; MACCATROZZO, L. Urinary alkalization for the treatment of uric acid nephrolithiasis. **Arch Ital Urol Androl**, v. 82, n. 3, p. 145-8, Sep 2010.

COE, F. L. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. **Ann Intern Med**, v. 87, n. 4, p. 404-10, Oct 1977.

COE, F. L.; EVAN, A.; WORCESTER, E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 6, n. 8, p. 2083-92, Aug 2011.

COE, F. L.; EVAN, A. P.; LINGEMAN, J. E.; WORCESTER, E. M. Plaque and deposits in nine human stone diseases. **Urol Res**, v. 38, n. 4, p. 239-47, Aug 2010.

COE, F. L.; FAVUS, M. J.; ASPLIN, J. R. Nephrolithiasis. In: BRENNER, B. M. e RECTOR, F. C. J. (Ed.). **The Kidney**. Philadelphia: Elsevier, 2004. cap. 39, p.1819-1866.

COE, F. L.; PARKS, J. H.; ASPLIN, J. R. The pathogenesis and treatment of kidney stones. **N Engl J Med**, v. 327, n. 16, p. 1141-52, Oct 15 1992.

COE, F. L.; PARKS, J. H.; WEBB, D. R. Stone-forming potential of milk or calcium-fortified orange juice in idiopathic hypercalciuric adults. **Kidney Int**, v. 41, n. 1, p. 139-42, Jan 1992.

COHEN, D. The truth about sports drinks. **BMJ**, v. 345, p. e4737, 2012.

COHEN, L.; CURHAN, G.; FORMAN, J. Association of sweetened beverage intake with incident hypertension. **J Gen Intern Med**, v. 27, n. 9, p. 1127-34, Sep 2012.

CRAWFORD, M. A.; MILNE, M. D.; SCRIBNER, B. H. The effects of changes in acid-base balance on urinary citrate in the rat. **J Physiol**, v. 149, p. 413-23, Dec 1959.

CURHAN, G. C. Epidemiology of stone disease. **Urol Clin North Am**, v. 34, n. 3, p. 287-93, Aug 2007.

CURHAN, G. C. Interpretation of kidney stone analysis. In: PREMINGER, G. M. (Ed.). **UpToDate** Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. (UpToDate).

CURHAN, G. C.; TAYLOR, E. N. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. **Kidney Int**, v. 73, n. 4, p. 489-96, Feb 2008.

CURHAN, G. C.; WILLETT, W. C.; KNIGHT, E. L.; STAMPFER, M. J. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. **Arch Intern Med**, v. 164, n. 8, p. 885-91, Apr 26 2004.

CURHAN, G. C.; WILLETT, W. C.; RIMM, E. B.; SPIEGELMAN, D.; STAMPFER, M. J. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. **Am J Epidemiol**, v. 143, n. 3, p. 240-7, Feb 1 1996.

CURHAN, G. C.; WILLETT, W. C.; RIMM, E. B.; STAMPFER, M. J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. **N Engl J Med**, v. 328, n. 12, p. 833-8, Mar 25 1993.

CURHAN, G. C.; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E.; SPIEGELMAN, D.; STAMPFER, M. J. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 7, p. 497-504, Apr 1 1997.

CURHAN, G. C.; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E.; STAMPFER, M. J. Beverage use and risk for kidney stones in women. **Ann Intern Med**, v. 128, n. 7, p. 534-40, Apr 1 1998.

DAMASIO, P. C.; AMARO, C. R.; CUNHA, N. B.; PICHUTTE, A. C.; GOLDBERG, J.; PADOVANI, C. R.; AMARO, J. L. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. **Nutr J**, v. 10, p. 3, 2011.

DEDMON, R. E.; WRONG, O. The excretion of organic anion in renal tubular acidosis with particular reference to citrate. **Clin Sci**, v. 22, p. 19-32, Feb 1962.

DEVUYST, O.; PIRSON, Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. **Kidney Int**, v. 72, n. 9, p. 1065-72, Nov 2007.

DICKSON, R.; CHERRY, M. G.; BOLAND, A. **Systematic Review - A Student's Guide**. London: SAGE Publications Ltd, 2014. 210

DUSSOL, B.; IOVANNA, C.; ROTILY, M.; MORANGE, S.; LEONETTI, F.; DUPUY, P.; VAZI, A.; SAVEANU, A.; LOUNDOU, A.; BERLAND, Y. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. **Nephron Clin Pract**, v. 110, n. 3, p. c185-94, 2008.

EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; SCHNEIDER, M.; MINDER, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, v. 315, n. 7109, p. 629-34, Sep 13 1997.

EISNER, B. H.; ASPLIN, J. R.; GOLDFARB, D. S.; AHMAD, A.; STOLLER, M. L. Citrate, malate and alkali content in commonly consumed diet sodas: implications for nephrolithiasis treatment. **J Urol**, v. 183, n. 6, p. 2419-23, Jun 2010.

ELBOURNE, D. R.; ALTMAN, D. G.; HIGGINS, J. P.; CURTIN, F.; WORTHINGTON, H. V.; VAIL, A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 1, p. 140-9, Feb 2002.

ETTINGER, B.; PAK, C. Y.; CITRON, J. T.; THOMAS, C.; ADAMS-HUET, B.; VANGESSEL, A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. **J Urol**, v. 158, n. 6, p. 2069-73, Dec 1997.

ETTINGER, B.; TANG, A.; CITRON, J. T.; LIVERMORE, B.; WILLIAMS, T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. **N Engl J Med**, v. 315, n. 22, p. 1386-9, Nov 27 1986.

EVAN, A. P.; LINGEMAN, J. E.; COE, F. L.; PARKS, J. H.; BLEDSOE, S. B.; SHAO, Y.; SOMMER, A. J.; PATERSON, R. F.; KUO, R. L.; GRYNPAS, M. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. **J Clin Invest**, v. 111, n. 5, p. 607-16, Mar 2003.

FANI, M. **APLICAÇÕES DO ÁCIDO CÍTRICO NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS**. <http://www.revista-fi.com/>. BRASIL, F. I. D. São Paulo: Food Ingredients do Brasil. 30: 96-103 p. 2014.

FEGAN, J.; KHAN, R.; POINDEXTER, J.; PAK, C. Y. Gastrointestinal citrate absorption in nephrolithiasis. **J Urol**, v. 147, n. 5, p. 1212-4, May 1992.

FERRARO, P. M.; TAYLOR, E. N.; EISNER, B. H.; GAMBARO, G.; RIMM, E. B.; MUKAMAL, K. J.; CURHAN, G. C. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. **JAMA**, v. 310, n. 4, p. 408-15, Jul 24 2013.

FERRARO, P. M.; TAYLOR, E. N.; GAMBARO, G.; CURHAN, G. C. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 8, n. 8, p. 1389-95, Aug 2013.

FERRAZ, R. R.; MARQUES, N. C.; FROEDER, L.; MENON, V. B.; SILIANO, P. R.; BAXMANN, A. C.; HEILBERG, I. P. Effects of Lactobacillus casei and Bifidobacterium breve on urinary oxalate excretion in nephrolithiasis patients. **Urol Res**, v. 37, n. 2, p. 95-100, Apr 2009.

FINK, H. A.; AKORNOR, J. W.; GARIMELLA, P. S.; MACDONALD, R.; CUTTING, A.; RUTKS, I. R.; MONGA, M.; WILT, T. J. Diet, Fluid, or Supplements for Secondary Prevention of Nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **European Urology**, v. 56, n. 1, p. 72-80, 2009.

FOLLMANN, D.; ELLIOTT, P.; SUH, I.; CUTLER, J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. **J Clin Epidemiol**, v. 45, n. 7, p. 769-73, Jul 1992.

FRANK, M.; DE VRIES, A. Prevention of urolithiasis. Education to adequate fluid intake in a new town situated in the Judean Desert Mountains. **Arch Environ Health**, v. 13, n. 5, p. 625-30, Nov 1966.

GAMBARO, G.; FABRIS, A.; ABATERUSSO, C.; COSARO, A.; CEOL, M.; MEZZABOTTA, F.; TORREGROSSA, R.; TIRALONGO, E.; DEL PRETE, D.; D'ANGELO, A.; ANGLANI, F. Pathogenesis of nephrolithiasis: recent insight from cell biology and renal pathology. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 5, n. 2, p. 107-9, May 2008.

GARG, A.; BONANOME, A.; GRUNDY, S. M.; UNGER, R. H.; BRESLAU, N. A.; PAK, C. Y. Effects of dietary carbohydrates on metabolism of calcium and other minerals in normal subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 70, n. 4, p. 1007-13, Apr 1990.

GARG, A. X.; HACKAM, D.; TONELLI, M. Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 3, n. 1, p. 253-60, Jan 2008.

GETTMAN, M. T.; OGAN, K.; BRINKLEY, L. J.; ADAMS-HUET, B.; PAK, C. Y.; PEARLE, M. S. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. **J Urol**, v. 174, n. 2, p. 590-4; quiz 801, Aug 2005.

GOLDFARB, D. S. Increasing prevalence of kidney stones in the United States. **Kidney Int**, v. 63, n. 5, p. 1951-2, May 2003.

GOLDFARB, D. S.; ASPLIN, J. R. Effect of grapefruit juice on urinary lithogenicity. **J Urol**, v. 166, n. 1, p. 263-7, Jul 2001.

GOLDFARB, S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. **Kidney Int**, v. 34, n. 4, p. 544-55, Oct 1988.

GOODMAN, J. W.; ASPLIN, J. R.; GOLDFARB, D. S. Effect of two sports drinks on urinary lithogenicity. **Urol Res**, v. 37, n. 1, p. 41-6, Feb 2009.

GOODYER, P.; BOUTROS, M.; ROZEN, R. The molecular basis of cystinuria: an update. **Exp Nephrol**, v. 8, n. 3, p. 123-7, May-Jun 2000.

GRASES, F.; COSTA-BAUZA, A.; PRIETO, R. M. Renal lithiasis and nutrition. **Nutr J**, v. 5, p. 23, 2006.

GRASES, F.; PRIETO, R.; TUR, J. A. Dietary effects upon calcium oxalate urolithiasis risk. **Int Urol Nephrol**, v. 24, n. 5, p. 495-501, 1992.

GUERRA, A.; ALLEGRI, F.; MESCHI, T.; ADORNI, G.; PRATI, B.; NOUVENNE, A.; NOVARINI, A.; MAGGIORE, U.; FIACCADORI, E.; BORGHI, L. Effects of urine dilution on quantity, size and aggregation of calcium oxalate crystals induced in vitro by an oxalate load. **Clin Chem Lab Med**, v. 43, n. 6, p. 585-9, 2005.

HALEBLIAN, G. E.; LEITAO, V. A.; PIERRE, S. A.; ROBINSON, M. R.; ALBALA, D. M.; RIBEIRO, A. A.; PREMINGER, G. M. Assessment of citrate concentrations in citrus fruit-based juices and beverages: implications for management of hypocitraturic nephrolithiasis. **J Endourol**, v. 22, n. 6, p. 1359-66, Jun 2008.

HAMM, L. L. Renal handling of citrate. **Kidney Int**, v. 38, n. 4, p. 728-35, Oct 1990.

HEALY, K. A.; OGAN, K. Pathophysiology and management of infectious staghorn calculi. **Urol Clin North Am**, v. 34, n. 3, p. 363-74, Aug 2007.

HEILBERG, I. P. Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 15, n. 1, p. 117-23, Jan 2000.

HEILBERG, I. P.; GOLDFARB, D. S. Optimum nutrition for kidney stone disease. **Adv Chronic Kidney Dis**, v. 20, n. 2, p. 165-74, Mar 2013.

HEILBERG, I. P.; WEISINGER, J. R. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 15, n. 4, p. 394-402, Jul 2006.

HESS, B.; MICHEL, R.; TAKKINEN, R.; ACKERMANN, D.; JAEGER, P. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. **Nephrol Dial Transplant**, v. 9, n. 6, p. 642-9, 1994.

HIGGINS, J. P.; ALTMAN, D. G.; GOTZSCHE, P. C.; JUNI, P.; MOHER, D.; OXMAN, A. D.; SAVOVIC, J.; SCHULZ, K. F.; WEEKS, L.; STERNE, J. A.; COCHRANE BIAS METHODS, G.; COCHRANE STATISTICAL METHODS, G. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, p. 9, 2011.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat Med**, v. 21, n. 11, p. 1539-58, Jun 15 2002.

HIGGINS, J. P.; TUTTLE, T. D.; HIGGINS, C. L. Energy beverages: content and safety. **Mayo Clin Proc**, v. 85, n. 11, p. 1033-41, Nov 2010.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S.; COLLABORATION, C. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, vol.5, Wiley Online Library** 2008.

HIRAYAMA, B.; WRIGHT, E. M. Coupling between sodium and succinate transport across renal brush border membrane vesicles. **Pflugers Arch**, v. 407 Suppl 2, p. S174-9, 1986.

HIRVONEN, T.; PIETINEN, P.; VIRTANEN, M.; ALBANES, D.; VIRTAMO, J. Nutrient intake and use of beverages and the risk of kidney stones among male smokers. **Am J Epidemiol**, v. 150, n. 2, p. 187-94, Jul 15 1999.

HOLL, M. G.; ALLEN, L. H. Sucrose ingestion, insulin response and mineral metabolism in humans. **J Nutr**, v. 117, n. 7, p. 1229-33, Jul 1987.

HONOW, R.; LAUBE, N.; SCHNEIDER, A.; KESSLER, T.; HESSE, A. Influence of grapefruit-, orange- and apple-juice consumption on urinary variables and risk of crystallization. **Br J Nutr**, v. 90, n. 2, p. 295-300, Aug 2003.

HOSKING, D. H.; ERICKSON, S. B.; VAN DEN BERG, C. J.; WILSON, D. M.; SMITH, L. H. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. **J Urol**, v. 130, n. 6, p. 1115-8, Dec 1983.

HUEN, S. C.; GOLDFARB, D. S. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. **J Urol**, v. 177, n. 4, p. 1238-43, Apr 2007.

JACKMAN, S. V.; KIBEL, A. S.; OVUWORIE, C. A.; MOORE, R. G.; KAVOUSSI, L. R.; JARRETT, T. W. Familial calcium stone disease: Taql polymorphism and the vitamin D receptor. **J Endourol**, v. 13, n. 4, p. 313-6, May 1999.

JACOBELLIS, U. Metaphylaxis of nephrolithiasis. **Urol Int**, v. 79 Suppl 1, p. 51-5, 2007.

JAEGER, P.; ROBERTSON, W. G. Role of dietary intake and intestinal absorption of oxalate in calcium stone formation. **Nephron Physiol**, v. 98, n. 2, p. p64-71, 2004.

JENKINS, A. D.; DOUSA, T. P.; SMITH, L. H. Transport of citrate across renal brush border membrane: effects of dietary acid and alkali loading. **Am J Physiol**, v. 249, n. 4 Pt 2, p. F590-5, Oct 1985.

JEPSON, R. G.; WILLIAMS, G.; CRAIG, J. C. Cranberries for preventing urinary tract infections. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 10, p. CD001321, 2012.

JORGENSEN, K. E.; KRAGH-HANSEN, U.; ROIGAARD-PETERSEN, H.; SHEIKH, M. I. Citrate uptake by basolateral and luminal membrane vesicles from rabbit kidney cortex. **Am J Physiol**, v. 244, n. 6, p. F686-95, Jun 1983.

JUNI, P.; EGGER, M. PRISMATM reporting of systematic reviews and meta-analyses. **Lancet**, v. 374, n. 9697, p. 1221-3, Oct 10 2009.

KANG, D. E.; SUR, R. L.; HALEBLIAN, G. E.; FITZSIMONS, N. J.; BORAWSKI, K. M.; PREMINGER, G. M. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. **J Urol**, v. 177, n. 4, p. 1358-62; discussion 1362; quiz 1591, Apr 2007.

KERSTETTER, J. E.; O'BRIEN, K. O.; INSOGNA, K. L. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. **J Nutr**, v. 133, n. 3, p. 855S-861S, Mar 2003.

KESSLER, T.; JANSEN, B.; HESSE, A. Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. **Eur J Clin Nutr**, v. 56, n. 10, p. 1020-3, Oct 2002.

KHAN, S. R. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? **Urol Res**, v. 40, n. 2, p. 95-112, Apr 2012.

KHAN, S. R. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis. **Transl Androl Urol**, v. 3, n. 3, p. 256-276, Sep 1 2014.

KNOLL, T.; ZOLLNER, A.; WENDT-NORDAHL, G.; MICHEL, M. S.; ALKEN, P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. **Pediatr Nephrol**, v. 20, n. 1, p. 19-24, Jan 2005.

KOFF, S. G.; PAQUETTE, E. L.; CULLEN, J.; GANCARCZYK, K. K.; TUCCIARONE, P. R.; SCHENKMAN, N. S. Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. **Urology**, v. 69, n. 6, p. 1013-6, Jun 2007.

KOK, D. J.; IESTRA, J. A.; DOORENBOS, C. J.; PAPAPOULOS, S. E. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 71, n. 4, p. 861-7, Oct 1990.

KOK, D. J.; KHAN, S. R. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. **Kidney Int**, v. 46, n. 3, p. 847-54, Sep 1994.

KORKES, F.; SILVA, J. L.; HEILBERG, I. P. Custo do tratamento hospitalar da litíase urinária para o Sistema Único de Saúde brasileiro. **Einstein**, v. 9, n. 4 Pt 1, p. 5, 2011.

KREBS, H. A.; JOHNSON, W. A. The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. **FEBS Lett**, v. 117 Suppl, p. K1-10, Aug 25 1980.

KREBS, H. A.; SALVIN, E.; JOHNSON, W. A. The formation of citric and alpha-ketoglutaric acids in the mammalian body. **Biochem J**, v. 32, n. 1, p. 113-7, Jan 1938.

KUMAR, V.; PENA DE LA VEGA, L.; FARELL, G.; LIESKE, J. C. Urinary macromolecular inhibition of crystal adhesion to renal epithelial cells is impaired in male stone formers. **Kidney Int**, v. 68, n. 4, p. 1784-92, Oct 2005.

KUO, R. L.; LINGEMAN, J. E.; EVAN, A. P.; PATERSON, R. F.; PARKS, J. H.; BLEDSOE, S. B.; MUNCH, L. C.; COE, F. L. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. **Kidney Int**, v. 64, n. 6, p. 2150-4, Dec 2003.

KURTZ, M. P.; EISNER, B. H. Dietary therapy for patients with hypocitraturic nephrolithiasis. **Nat Rev Urol**, v. 8, n. 3, p. 146-52, Mar 2011.

LEE, Y. H.; HUANG, W. C.; TSAI, J. Y.; HUANG, J. K. The efficacy of potassium citrate based medical prophylaxis for preventing upper urinary tract calculi: a midterm followup study. **J Urol**, v. 161, n. 5, p. 1453-7, May 1999.

LEMMANN, J., JR.; PIERING, W. F.; LENNON, E. J. Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. **N Engl J Med**, v. 280, n. 5, p. 232-7, Jan 30 1969.

LEVY, F. L.; ADAMS-HUET, B.; PAK, C. Y. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. **Am J Med**, v. 98, n. 1, p. 50-9, Jan 1995.

LI, T.; YU, T.; HAWKINS, B. S.; DICKERSIN, K. Design, Analysis, and Reporting of Crossover Trials for Inclusion in a Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0133023, 2015.

LIESKE, J. C.; KUMAR, R.; COLLAZO-CLAVELL, M. L. Nephrolithiasis after bariatric surgery for obesity. **Semin Nephrol**, v. 28, n. 2, p. 163-73, Mar 2008.

Limão. **Britannica Online**, Disponível em: <
<http://escola.britannica.com.br/article/481746/limao> >. Acesso em: 06 de dezembro de 2015.

LOJANAPIWAT, B.; TANTHANUCH, M.; PRIPATHANONT, C.; RATCHANON, S.; SRINUALNAD, S.; Taweemonkongsap, T.; Kanyok, S.; Lammongkolkul, S. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. **Int Braz J Urol**, v. 37, n. 5, p. 611-6, Sep-Oct 2011.

LOTAN, Y.; BUENDIA JIMENEZ, I.; LENOIR-WIJNKOOP, I.; DAUDON, M.; MOLINIER, L.; TACK, I.; NUIJTEN, M. J. Increased water intake as a prevention strategy for recurrent urolithiasis: major impact of compliance on cost-effectiveness. **J Urol**, v. 189, n. 3, p. 935-9, Mar 2013.

MAALOUF, N. M.; CAMERON, M. A.; MOE, O. W.; SAKHAE, K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 13, n. 2, p. 181-9, Mar 2004.

MARTINI, L. A.; HEILBERG, I. P. Stop dietary calcium restriction in kidney stone-forming patients. **Nutr Rev**, v. 60, n. 7 Pt 1, p. 212-4, Jul 2002.

MASSEY, L. K.; KYNAST-GALES, S. A. Substituting milk for apple juice does not increase kidney stone risk in most normocalciuric adults who form calcium oxalate stones. **J Am Diet Assoc**, v. 98, n. 3, p. 303-8, Mar 1998.

MASSEY, L. K.; KYNAST-GALES, S. A. Diets with either beef or plant proteins reduce risk of calcium oxalate precipitation in patients with a history of calcium kidney stones. **J Am Diet Assoc**, v. 101, n. 3, p. 326-31, Mar 2001.

MASSEY, L. K.; WHITING, S. J. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. **Nutr Rev**, v. 53, n. 5, p. 131-9, May 1995.

MATLAGA, B. R.; COE, F. L.; EVAN, A. P.; LINGEMAN, J. E. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. **J Urol**, v. 177, n. 1, p. 31-8, Jan 2007.

MATLAGA, B. R.; SHAH, O. D.; ASSIMOS, D. G. Drug-induced urinary calculi. **Rev Urol**, v. 5, n. 4, p. 227-31, Fall 2003.

MC CAULEY, L. R.; DYER, A. J.; STERN, K.; HICKS, T.; NGUYEN, M. M. Factors influencing fluid intake behavior among kidney stone formers. **J Urol**, v. 187, n. 4, p. 1282-6, Apr 2012.

MCHARG, T.; RODGERS, A.; CHARLTON, K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. **BJU Int**, v. 92, n. 7, p. 765-8, Nov 2003.

MELNICK, J. Z.; PREISIG, P. A.; MOE, O. W.; SRERE, P.; ALPERN, R. J. Renal cortical mitochondrial aconitase is regulated in hypo- and hypercitraturia. **Kidney Int**, v. 54, n. 1, p. 160-5, Jul 1998.

MELNICK, J. Z.; SRERE, P. A.; ELSHOURBAGY, N. A.; MOE, O. W.; PREISIG, P. A.; ALPERN, R. J. Adenosine triphosphate citrate lyase mediates hypocitraturia in rats. **J Clin Invest**, v. 98, n. 10, p. 2381-7, Nov 15 1996.

MENON, M.; RESNICK, M. I. Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. . In: WALSH, A. B.; RETIK, E. D.; VAUGHAN, J., E.D. e WEIN, A. J. (Ed.). **Campbell's urology** Philadelphia: Saunders, 2002. p.pp. 3229-330

MESCHI, T.; MAGGIORE, U.; FIACCADORI, E.; SCHIANCHI, T.; BOSI, S.; ADORNI, G.; RIDOLO, E.; GUERRA, A.; ALLEGRI, F.; NOVARINI, A.; BORGHI, L. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. **Kidney Int**, v. 66, n. 6, p. 2402-10, Dec 2004.

MESCHI, T.; NOUVENNE, A.; TICINESI, A.; PRATI, B.; GUERRA, A.; ALLEGRI, F.; PIGNA, F.; SOLDATI, L.; VEZZOLI, G.; GAMBARO, G.; LAURETANI, F.; MAGGIO, M.; BORGHI, L. Dietary habits in women with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. **J Transl Med**, v. 10, p. 63, 2012.

MEYDAN, N.; BARUTCA, S.; CALISKAN, S.; CAMSARI, T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. **Scand J Urol Nephrol**, v. 37, n. 1, p. 64-70, 2003.

MILLER, N. L.; GILLEN, D. L.; WILLIAMS, J. C., JR.; EVAN, A. P.; BLEDSOE, S. B.; COE, F. L.; WORCESTER, E. M.; MATLAGA, B. R.; MUNCH, L. C.; LINGEMAN, J. E. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. **BJU Int**, v. 103, n. 7, p. 966-71, Apr 2009.

MILLER, N. L.; WILLIAMS, J. C., JR.; EVAN, A. P.; BLEDSOE, S. B.; COE, F. L.; WORCESTER, E. M.; MUNCH, L. C.; HANDA, S. E.; LINGEMAN, J. E. In idiopathic calcium oxalate stone-formers, unattached stones show evidence of having originated as attached stones on Randall's plaque. **BJU Int**, v. 105, n. 2, p. 242-5, Jan 2010.

MILLINER, D. S.; WILSON, D. M.; SMITH, L. H. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II. **Kidney Int**, v. 59, n. 1, p. 31-6, Jan 2001.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; GROUP, P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **J Clin Epidemiol**, v. 62, n. 10, p. 1006-12, Oct 2009.

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWART, L. A.; GROUP, P.-P. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst Rev**, v. 4, p. 1, 2015.

MRKOBRAHA, M.; THIESSEN-PHILBROOK, H.; HAYNES, R. B.; IANSAVICHUS, A. V.; REHMAN, F.; GARG, A. X. Need for quality improvement in renal systematic reviews. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 3, n. 4, p. 1102-14, Jul 2008.

MULDOWNEY, F. P.; FREANEY, R.; BARNES, E. Dietary chloride and urinary calcium in stone disease. **QJM**, v. 87, n. 8, p. 501-9, Aug 1994.

NGUYEN, N. U.; DUMOULIN, G.; HENRIET, M. T.; BERTHELAY, S.; REGNARD, J. Carbohydrate metabolism and urinary excretion of calcium and oxalate after ingestion of polyol sweeteners. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 77, n. 2, p. 388-92, Aug 1993.

NGUYEN, Q. V.; KALIN, A.; DROUVE, U.; CASEZ, J. P.; JAEGER, P. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. **Kidney Int**, v. 59, n. 6, p. 2273-81, Jun 2001.

NIETH, H.; SCHOLLMEYER, P. Substrate-utilization of the human kidney. **Nature**, v. 209, n. 5029, p. 1244-5, Mar 19 1966.

NISHIJIMA, S.; SUGAYA, K.; NAITO, A.; MOROZUMI, M.; HATANO, T.; OGAWA, Y. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with urolithiasis. **J Urol**, v. 167, n. 5, p. 2188-91, May 2002.

NISHIURA, J. L.; CAMPOS, A. H.; BOIM, M. A.; HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Phyllanthus niruri normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. **Urol Res**, v. 32, n. 5, p. 362-6, Oct 2004.

NISHIURA, J. L.; HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Infecção do Trato urinário. In: HEILBERG, I. P. e SCHOR, N. (Ed.). **Cálculo Renal - Investigação e Terapêutica**. São Paulo: Livraria Balieiro, 2016. cap. 11, p.241-249. ISBN 978-85-69540-02-1.

NOUVENNE, A.; MESCHI, T.; GUERRA, A.; ALLEGRI, F.; PRATI, B.; BORGHI, L. Dietary treatment of nephrolithiasis. **Clin Cases Miner Bone Metab**, v. 5, n. 2, p. 135-41, May 2008.

ODVINA, C. V. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 1, n. 6, p. 1269-74, Nov 2006.

PAJOR, A. M. Sequence and functional characterization of a renal sodium/dicarboxylate cotransporter. **J Biol Chem**, v. 270, n. 11, p. 5779-85, Mar 17 1995.

PAJOR, A. M. Molecular cloning and functional expression of a sodium-dicarboxylate cotransporter from human kidney. **Am J Physiol**, v. 270, n. 4 Pt 2, p. F642-8, Apr 1996.

PAJOR, A. M.; SUN, N. Characterization of the rabbit renal Na(+)-dicarboxylate cotransporter using antifusion protein antibodies. **Am J Physiol**, v. 271, n. 6 Pt 1, p. C1808-16, Dec 1996.

PAK, C. Y. Citrate and renal calculi. **Miner Electrolyte Metab**, v. 13, n. 4, p. 257-66, 1987.

PAK, C. Y. Citrate and renal calculi: new insights and future directions. **Am J Kidney Dis**, v. 17, n. 4, p. 420-5, Apr 1991a.

PAK, C. Y. Etiology and treatment of urolithiasis. **Am J Kidney Dis**, v. 18, n. 6, p. 624-37, Dec 1991b.

PAK, C. Y. Citrate and renal calculi: an update. **Miner Electrolyte Metab**, v. 20, n. 6, p. 371-7, 1994.

PAK, C. Y. Kidney stones. **Lancet**, v. 351, n. 9118, p. 1797-801, Jun 13 1998.

PAK, C. Y. Medical stone management: 35 years of advances. **J Urol**, v. 180, n. 3, p. 813-9, Sep 2008.

PAK, C. Y.; FULLER, C.; SAKHAE, K.; PREMINGER, G. M.; BRITTON, F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. **J Urol**, v. 134, n. 1, p. 11-9, Jul 1985.

PAK, C. Y.; PETERSON, R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. **Arch Intern Med**, v. 146, n. 5, p. 863-7, May 1986.

PAK, C. Y.; POINDEXTER, J. R.; ADAMS-HUET, B.; PEARLE, M. S. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. **Am J Med**, v. 115, n. 1, p. 26-32, Jul 2003.

PAK, C. Y.; SAKHAE, K.; CROWTHER, C.; BRINKLEY, L. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. **Ann Intern Med**, v. 93, n. 1, p. 36-9, Jul 1980.

PAK, C. Y.; SAKHAE, K.; FULLER, C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. **Kidney Int**, v. 30, n. 3, p. 422-8, Sep 1986.

PASSMAN, C. M.; HOLMES, R. P.; KNIGHT, J.; EASTER, L.; PAIS, V.; ASSIMOS, D. G. Effect of soda consumption on urinary stone risk parameters. **J Endourol**, v. 23, n. 3, p. 347-50, Mar 2009.

PATEL, B. N.; PASSMAN, C. M.; FERNANDEZ, A.; ASPLIN, J. R.; COE, F. L.; KIM, S. C.; LINGEMAN, J. E.; ASSIMOS, D. G. Prevalence of hyperoxaluria after bariatric surgery. **J Urol**, v. 181, n. 1, p. 161-6, Jan 2009.

PEARLE, M. S.; CALHOUN, E. A.; CURHAN, G. C.; UROLOGIC DISEASES OF AMERICA, P. Urologic diseases in America project: urolithiasis. **J Urol**, v. 173, n. 3, p. 848-57, Mar 2005.

PEARLE, M. S.; GOLDFARB, D. S.; ASSIMOS, D. G.; CURHAN, G.; DENU-CIOCCA, C. J.; MATLAGA, B. R.; MONGA, M.; PENNISTON, K. L.; PREMINGER, G. M.; TURK, T. M.; WHITE, J. R. Medical management of kidney stones: AUA guideline. **J Urol**, v. 192, n. 2, p. 316-24, Aug 2014.

PEARLE, M. S.; LOTAN, Y. Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. In: KAVOUSSI, L. R.; NOVICK, A. C.; PARTIN, A. W. e PETERS, C. A. (Ed.). **Campbell-Walsh - Urology**. 10th. Philadelphia: Saunders, v.2, 2012. cap. 45, p.1257-1286. ISBN ISBN 978-1-4160-6911-9.

PEARLE, M. S.; ROEHRBORN, C. G.; PAK, C. Y. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. **J Endourol**, v. 13, n. 9, p. 679-85, Nov 1999.

PENNISTON, K. L.; NAKADA, S. Y.; HOLMES, R. P.; ASSIMOS, D. G. Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products. **J Endourol**, v. 22, n. 3, p. 567-70, Mar 2008.

PENNISTON, K. L.; STEELE, T. H.; NAKADA, S. Y. Lemonade therapy increases urinary citrate and urine volumes in patients with recurrent calcium oxalate stone formation. **Urology**, v. 70, n. 5, p. 856-60, Nov 2007.

PINHEIRO, V. B.; BAXMANN, A. C.; TISELIUS, H. G.; HEILBERG, I. P. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. **Urology**, v. 82, n. 1, p. 33-7, Jul 2013.

POWLES, J.; FAHIMI, S.; MICHA, R.; KHATIBZADEH, S.; SHI, P.; EZZATI, M.; ENGELL, R. E.; LIM, S. S.; DANAEI, G.; MOZAFFARIAN, D.; GLOBAL BURDEN OF DISEASES, N.; CHRONIC DISEASES EXPERT, G. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. **BMJ Open**, v. 3, n. 12, p. e003733, 2013.

PREMGAMONE, A.; SRIBOONLUE, P.; DISATAPORNJAROEN, W.; MASKASEM, S.; SINSUPAN, N.; APINIVES, C. A long-term study on the efficacy of a herbal plant, *Orthosiphon grandiflorus*, and sodium potassium citrate in renal calculi treatment. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 32, n. 3, p. 654-60, Sep 2001.

PREMINGER, G. M.; HARVEY, J. A.; PAK, C. Y. Comparative efficacy of "specific" potassium citrate therapy versus conservative management in nephrolithiasis of mild to moderate severity. **J Urol**, v. 134, n. 4, p. 658-61, Oct 1985.

PREMINGER, G. M.; SAKHAE, K.; PAK, C. Y. Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. **J Urol**, v. 139, n. 2, p. 240-2, Feb 1988.

PREZIOSO, D.; STRAZZULLO, P.; LOTTI, T.; BIANCHI, G.; BORGHI, L.; CAIONE, P.; CARINI, M.; CAUDARELLA, R.; GAMBARO, G.; GELOSA, M.; GUTTILLA, A.; ILLIANO, E.; MARTINO, M.; MESCHI, T.; MESSA, P.; MIANO, R.; NAPODANO, G.; NOUVENNE, A.; RENDINA, D.; ROCCO, F.; ROSA, M.; SANSEVERINO, R.; SALERNO, A.; SPATAFORA, S.; TASCA, A.; TICINESI, A.; TRAVAGLINI, F.; TRINCHIERI, A.; VESPASIANI, G.; ZATTONI, F. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. **Arch Ital Urol Androl**, v. 87, n. 2, p. 105-20, Jun 2015.

QIANG, W.; KE, Z. Water for preventing urinary calculi. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD004292, 2004.

RASKIN, P.; STEVENSON, M. R.; BARILLA, D. E.; PAK, C. Y. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 9, n. 4, p. 329-35, Oct 1978.

RATKALKAR, V. N.; KLEINMAN, J. G. Mechanisms of Stone Formation. **Clin Rev Bone Miner Metab**, v. 9, n. 3-4, p. 187-197, Dec 2011.

REDDY, S. T.; WANG, C. Y.; SAKHAE, K.; BRINKLEY, L.; PAK, C. Y. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. **Am J Kidney Dis**, v. 40, n. 2, p. 265-74, Aug 2002.

ROBERTSON, W. G. Kidney models of calcium oxalate stone formation. **Nephron Physiol**, v. 98, n. 2, p. p21-30, 2004.

ROBERTSON, W. G.; HEYBURN, P. J.; PEACOCK, M.; HANES, F. A.; SWAMINATHAN, R. The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone-formation in the urinary tract. **Clin Sci (Lond)**, v. 57, n. 3, p. 285-8, Sep 1979.

ROBERTSON, W. G.; HUGHES, H. Epidemiology of urinary stone disease in Saudi Arabia. . In: RYALL, R.; BAIS, R.; MARSHALL, V. R.; ROFE, A. M.; SMITH, L. H. e WALKER, V. R. (Ed.). **Urolithiasis**. New York / London, v.2, 1994. p.453-455.

ROBERTSON, W. G.; MORGAN, D. B. The distribution of urinary calcium excretions in normal persons and stone-formers. **Clin Chim Acta**, v. 37, p. 503-8, Mar 1972.

ROBERTSON, W. G.; PEACOCK, M. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. **Clin Sci**, v. 43, n. 4, p. 499-506, Oct 1972.

RODGERS, A. Effect of cola consumption on urinary biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis. **Urol Res**, v. 27, n. 1, p. 77-81, 1999.

RODGERS, A. L. Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. **Urol Int**, v. 58, n. 2, p. 93-9, 1997.

ROGERS, A.; KALAKISH, S.; DESAI, R. A.; ASSIMOS, D. G. Management of cystinuria. **Urol Clin North Am**, v. 34, n. 3, p. 347-62, Aug 2007.

ROTILY, M.; LEONETTI, F.; IOVANNA, C.; BERTHEZENE, P.; DUPUY, P.; VAZI, A.; BERLAND, Y. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. **Kidney Int**, v. 57, n. 3, p. 1115-23, Mar 2000.

ROUDAKOVA, K.; MONGA, M. The evolving epidemiology of stone disease. **Indian J Urol**, v. 30, n. 1, p. 44-8, Jan 2014.

RUDMAN, D.; DEDONIS, J. L.; FOUNTAIN, M. T.; CHANDLER, J. B.; GERRON, G. G.; FLEMING, G. A.; KUTNER, M. H. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. **N Engl J Med**, v. 303, n. 12, p. 657-61, Sep 18 1980.

RUDMAN, D.; KUTNER, M. H.; REDD, S. C., 2ND; WATERS, W. C. T.; GERRON, G. G.; BLEIER, J. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 55, n. 6, p. 1052-7, Dec 1982.

RUGGIERO, M.; PACINI, S.; AMATO, M.; ATERINI, S.; CHIARUGI, V. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and nephrolithiasis. **Miner Electrolyte Metab**, v. 25, n. 3, p. 185-90, May-Jun 1999.

RYALL, R. L. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. **World J Urol**, v. 15, n. 3, p. 155-64, 1997.

RYALL, R. L.; GROVER, P. K.; MARSHALL, V. R. Urate and calcium stones--picking up a drop of mercury with one's fingers? **Am J Kidney Dis**, v. 17, n. 4, p. 426-30, Apr 1991.

SAIGAL, C. S.; JOYCE, G.; TIMILSINA, A. R.; UROLOGIC DISEASES IN AMERICA, P. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? **Kidney Int**, v. 68, n. 4, p. 1808-14, Oct 2005.

SAKHAEE, K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 17, n. 3, p. 304-9, May 2008.

SAKHAEE, K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. **Kidney Int**, v. 75, n. 6, p. 585-95, Mar 2009.

SAKHAE, K.; ALPERN, R.; POINDEXTER, J.; PAK, C. Y. Citraturic response to oral citric acid load. **J Urol**, v. 147, n. 4, p. 975-6, Apr 1992.

SAKHAE, K.; HARVEY, J.; PADALINO, P. K.; WHITSON, P.; PAK, C. Y. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. **J Urol**, v. 150, n. 2 Pt 1, p. 310-2, Aug 1993.

SAKHAE, K.; MAALOUF, N. M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. **Semin Nephrol**, v. 28, n. 2, p. 174-80, Mar 2008.

SAKHAE, K.; WILLIAMS, R. H.; OH, M. S.; PADALINO, P.; ADAMS-HUET, B.; WHITSON, P.; PAK, C. Y. Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. **J Bone Miner Res**, v. 8, n. 7, p. 789-94, Jul 1993.

SCALES, C. D., JR.; CURTIS, L. H.; NORRIS, R. D.; SPRINGHART, W. P.; SUR, R. L.; SCHULMAN, K. A.; PREMINGER, G. M. Changing gender prevalence of stone disease. **J Urol**, v. 177, n. 3, p. 979-82, Mar 2007.

SCALES, C. D., JR.; SMITH, A. C.; HANLEY, J. M.; SAIGAL, C. S.; UROLOGIC DISEASES IN AMERICA, P. Prevalence of kidney stones in the United States. **Eur Urol**, v. 62, n. 1, p. 160-5, Jul 2012.

SCHEINMAN, S. J. Nephrolithiasis. **Semin Nephrol**, v. 19, n. 4, p. 381-8, Jul 1999.

SELTZER, M. A.; LOW, R. K.; MCDONALD, M.; SHAMI, G. S.; STOLLER, M. L. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. **J Urol**, v. 156, n. 3, p. 907-9, Sep 1996.

SHENG, X.; WARD, M. D.; WESSON, J. A. Crystal surface adhesion explains the pathological activity of calcium oxalate hydrates in kidney stone formation. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, n. 7, p. 1904-8, Jul 2005.

SHUSTER, J.; FINLAYSON, B.; SCHEAFFER, R. L.; SIERAKOWSKI, R.; ZOLTEK, J.; DZEGEDE, S. Primary liquid intake and urinary stone disease. **J Chronic Dis**, v. 38, n. 11, p. 907-14, 1985.

SHUSTER, J.; JENKINS, A.; LOGAN, C.; BARNETT, T.; RIEHLE, R.; ZACKSON, D.; WOLFE, H.; DALE, R.; DALEY, M.; MALIK, I.; ET AL. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. **J Clin Epidemiol**, v. 45, n. 8, p. 911-6, Aug 1992.

SIMPSON, D. P. Citrate excretion: a window on renal metabolism. **Am J Physiol**, v. 244, n. 3, p. F223-34, Mar 1983.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 3, p. 229-38, 235-45, Mar 2009.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. C.; OLKIN, I.; WILLIAMSON, G. D.; RENNIE, D.; MOHER, D.; BECKER, B. J.; SIPE, T. A.; THACKER, S. B. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008-12, Apr 19 2000.

SUMOROK, N. T.; ASPLIN, J. R.; EISNER, B. H.; STOLLER, M. L.; GOLDFARB, D. S. Effect of diet orange soda on urinary lithogenicity. **Urol Res**, v. 40, n. 3, p. 237-41, Jun 2012.

SUTHERLAND, J. W.; PARKS, J. H.; COE, F. L. Recurrence after a single renal stone in a community practice. **Miner Electrolyte Metab**, v. 11, n. 4, p. 267-9, 1985.

SWEENEY, D. D.; TOMASZEWSKI, J. J.; RICCHIUTI, D. D.; AVERCH, T. D. Effect of carbohydrate-electrolyte sports beverages on urinary stone risk factors. **J Urol**, v. 182, n. 3, p. 992-7, Sep 2009.

TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Diet and fluid prescription in stone disease. **Kidney Int**, v. 70, n. 5, p. 835-9, Sep 2006.

TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 7, p. 2198-204, Jul 2007.

TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Fructose consumption and the risk of kidney stones. **Kidney Int**, v. 73, n. 2, p. 207-12, Jan 2008.

TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Dietary calcium from dairy and nondairy sources, and risk of symptomatic kidney stones. **J Urol**, v. 190, n. 4, p. 1255-9, Oct 2013.

TAYLOR, E. N.; STAMPFER, M. J.; CURHAN, G. C. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 12, p. 3225-32, Dec 2004.

TAYLOR, E. N.; STAMPFER, M. J.; CURHAN, G. C. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. **Kidney Int**, v. 68, n. 3, p. 1230-5, Sep 2005.

THOM, J. A.; MORRIS, J. E.; BISHOP, A.; BLACKLOCK, N. J. Increased availability of dietary carbohydrate: a factor in the genesis of idiopathic calcium oxalate urolithiasis? In: SMITH, L. H.; ROBERTSON, W. G. e FINLAYSON, B. (Ed.). **Urolithiasis: Clinical and Basic Research**. New York: Plenum Press, 1981. p.369-372.

TICINESI, A.; NOUVENNE, A.; BORGHI, L.; MESCHI, T. Water and other fluids in nephrolithiasis: state of the art and future challenges. **Crit Rev Food Sci Nutr**, p. 0, May 15 2015.

TICINESI, A.; NOUVENNE, A.; MAALOUF, N. M.; BORGHI, L.; MESCHI, T. Salt and nephrolithiasis. **Nephrol Dial Transplant**, Jul 16 2014.

TISELIUS, H. G.; BERG, C.; FORNANDER, A. M.; NILSSON, M. A. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. **Scanning Microsc**, v. 7, n. 1, p. 381-9; discussion 389-90, Mar 1993.

TRACY, C. R.; PEARLE, M. S. Update on the medical management of stone disease. **Curr Opin Urol**, v. 19, n. 2, p. 200-4, Mar 2009.

TRINCHIERI, A. Diet and renal stone formation. **Minerva Med**, v. 104, n. 1, p. 41-54, Feb 2013.

TRINCHIERI, A.; LIZZANO, R.; BERNARDINI, P.; NICOLA, M.; POZZONI, F.; ROMANO, A. L.; SERRAGO, M. P.; CONFALANIERI, S. Effect of acute load of grapefruit juice on urinary excretion of citrate and urinary risk factors for renal stone formation. **Dig Liver Dis**, v. 34 Suppl 2, p. S160-3, Sep 2002.

USUI, Y.; MATSUZAKI, S.; MATSUSHITA, K.; SHIMA, M. Urinary citrate in kidney stone disease. **Tokai J Exp Clin Med**, v. 28, n. 2, p. 65-70, Jul 2003.

VASILEIOU, I.; KATSARGYRIS, A.; THEOCHARIS, S.; GIAGINIS, C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. **Nutr Res**, v. 33, n. 8, p. 595-607, Aug 2013.

VEZZOLI, G.; SOLDATI, L.; GAMBARO, G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? **Pediatr Nephrol**, v. 23, n. 4, p. 503-6, Apr 2008.

VOSS, S.; HESSE, A.; ZIMMERMANN, D. J.; SAUERBRUCH, T.; VON UNRUH, G. E. Intestinal oxalate absorption is higher in idiopathic calcium oxalate stone formers than in healthy controls: measurements with the [(13)C2]oxalate absorption test. **J Urol**, v. 175, n. 5, p. 1711-5, May 2006.

WABNER, C. L.; PAK, C. Y. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. **J Urol**, v. 149, n. 6, p. 1405-8, Jun 1993.

WEINBERG, A. E.; PATEL, C. J.; CHERTOW, G. M.; LEPPERT, J. T. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. **Eur Urol**, v. 65, n. 1, p. 242-7, Jan 2014.

WERNESSE, P. G.; BROWN, C. M.; SMITH, L. H.; FINLAYSON, B. EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. **J Urol**, v. 134, n. 6, p. 1242-4, Dec 1985.

WHALLEY, N. A.; MEYERS, A. M.; MARTINS, M.; MARGOLIUS, L. P. Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. **Br J Urol**, v. 78, n. 1, p. 10-4, Jul 1996.

WOLFFRAM, S.; UNTERNAHRER, R.; GRENACHER, B.; SCHARRER, E. Transport of citrate across the brush border and basolateral membrane of rat small intestine. **Comp Biochem Physiol Physiol**, v. 109, n. 1, p. 39-52, Sep 1994.

WORCESTER, E. M. Cystine stones In: GOLDFARB, S. (Ed.). **UpToDate**. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. (UpToDate).

WORCESTER, E. M.; COE, F. L. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. **Semin Nephrol**, v. 28, n. 2, p. 120-32, Mar 2008.

WORCESTER, E. M.; COE, F. L. Clinical practice. Calcium kidney stones. **N Engl J Med**, v. 363, n. 10, p. 954-63, Sep 2 2010.

ZUCKERMAN, J. M.; ASSIMOS, D. G. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. **Rev Urol**, v. 11, n. 3, p. 134-44, Summer 2009.

**ANEXO 1 – LISTA DE CHECAGEM PRISMA (PREFERRED REPORTING ITEMS FOR
SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES)(Moher *et al.*, 2009)**

Seção / Tópico	N	Item da Lista de Checagem
TÍTULO	1	Identificar o artigo como revisão sistemática, meta-análise ou ambos
RESUMO ESTRUTURADO	2	Apresentar resumo estruturado, incluindo referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática
INTRODUÇÃO		
Racional	3	Descrever a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido
Objetivos	4	Apresentar uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICO)
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indicar se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex., endereço eletrônico) e, se disponível fornecer o número de registro da revisão
Crítérios de elegibilidade	6	Especificar as características dos estudos (ex.: PICO, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex., anos considerados, idioma, situação de publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa
Fontes de informação	7	Descrever todas as fontes de informação da busca (ex., bases de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificar estudos adicionais) e data da última busca
Busca	8	Apresentar a estratégia completa de busca eletrônica, para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida
Seleção de estudos	9	Apresentar o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e se aplicável, incluídos na meta-análise)
Processo de coleta dos dados	10	Descrever o processo de extração de dados dos artigos (ex., formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação dos dados dos pesquisadores
Lista dos dados	11	Listar e definir todas as variáveis obtidas dos dados (ex., PICO, financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas
Risco de viés em cada estudo	12	Descrever os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo as especificações se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise dos dados
Medidas de sumarização	13	Definir medidas de sumarização dos resultados (ex., risco relativo, diferença média)
Síntese dos resultados	14	Descrever os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise
Risco de viés entre os estudos	15	Especificar qualquer avaliação de risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex., viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descrever métodos de análise adicional (ex., análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, meta-regressão) se realizados, indicando quais foram pré-especificados
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresentar dados de estudos rastreados, avaliados p/ elegibilidade e incluídos na revisão, razões p/ exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresentar características p/ extração dos dados (ex., tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresentar as citações
Risco de viés em cada estudo	19	Apresentar dados sobre o risco de viés em cada estudo, e se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12)
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresentar p/ cada estudo: a) sumário simples de dados p/ cada grupo de intervenção e b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráfico de floresta
Síntese dos resultados	21	Apresentar resultados p/ cada meta-análise feita, incluindo IC e medidas de consistência
Risco de viés entre estudos	22	Apresentar resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15)
Análises adicionais	23	Apresentar resultados de análises adicionais, se realizadas (ex., análise de sensibilidade ou subgrupos, meta-regressão (ver item 16)
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarizar os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considerar sua relevância para grupos-chave (p.ex., profissionais da saúde, usuários e formadores de políticas)
Limitações	25	Discutir limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex., risco de viés) e no nível da revisão (ex., obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato)
Conclusões	26	Apresentar a interpretação
FINANCIAMENTO		

ANEXO 2 – FERRAMENTA COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS: 1ª PARTE
(<http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org>)

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Description	Review authors' judgement
Sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately generated?
Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Was allocation adequately concealed?
Blinding of participants, personnel and outcome assessors. <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
Incomplete outcome data <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Were incomplete outcome data adequately addressed?
Selective outcome reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?

Possible approach for *summary assessments outcome (across domains) within and across studies*

Risk of bias	Possible approach for <i>summary assessments outcome (across domains) within and across studies</i>	
	Within a study	Across studies
Interpretation		
Low risk of bias	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains. Most information is from studies at low risk of bias.
Unclear risk of bias	Plausible bias that raises some doubt about the results	Unclear risk of bias for one or more key domains. Most information is from studies at low or unclear risk of bias.
High risk of bias	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains. The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of the results.

ANEXO 3 – FERRAMENTA COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS: 2ª PARTE
(<http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org>)

Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool

SEQUENCE GENERATION	
Was the allocation sequence adequately generated? [Short form: <i>Adequate sequence generation?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> Referring to a random number table; Using a computer random number generator; Coin tossing; Shuffling cards or envelopes; Throwing dice; Drawing of lots; Minimization*. <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sequence generated by odd or even date of birth; Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> Allocation by judgement of the clinician; Allocation by preference of the participant; Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; Allocation by availability of the intervention.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Yes' or 'No'.
ALLOCATION CONCEALMENT	
Was allocation adequately concealed? [Short form: <i>Allocation concealment?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	<p>Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Central allocation (including telephone, web-based, and pharmacy-controlled, randomization); Sequentially numbered drug containers of identical appearance; Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	<p>Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or non-opaque or not sequentially numbered); Alternation or rotation; Date of birth; Case record number; Any other explicitly unconcealed procedure.

ANEXO 4 – FERRAMENTA COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS: 3ª PARTE
(<http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org>)

Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.
BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL AND OUTCOME ASSESSORS	
Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study? [Short form: <i>Blinding?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No blinding, but the review authors judge that the outcome and the outcome measurement are not likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken; Either participants or some key study personnel were not blinded, but outcome assessment was blinded and the non-blinding of others unlikely to introduce bias.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No blinding or incomplete blinding, and the outcome or outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken; Either participants or some key study personnel were not blinded, and the non-blinding of others likely to introduce bias.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'; The study did not address this outcome.
INCOMPLETE OUTCOME DATA	
Were incomplete outcome data adequately addressed? [Short form: <i>Incomplete outcome data addressed?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> No missing outcome data; Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; Missing data have been imputed using appropriate methods.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; Potentially inappropriate application of simple imputation.

ANEXO 5 – FERRAMENTA COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS: 4ª PARTE
(<http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org>)

Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Yes' or 'No' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); The study did not address this outcome.
SELECTIVE OUTCOME REPORTING	
Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting? [Short form: <i>Free of selective reporting?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	Any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; One or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'. It is likely that the majority of studies will fall into this category.
OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY	
Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? [Short form: <i>Free of other bias?</i>]	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	The study appears to be free of other sources of bias.
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	There is at least one important risk of bias. For example, the study: <ul style="list-style-type: none"> Had a potential source of bias related to the specific study design used; or Stopped early due to some data-dependent process (including a formal-stopping rule); or Had extreme baseline imbalance; or Has been claimed to have been fraudulent; or Had some other problem.
Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	There may be a risk of bias, but there is either: <ul style="list-style-type: none"> Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.

**PRIMEIRO ARTIGO
(PUBLICADO)**

Full Review

Effects of non-pharmacological interventions on urinary citrate levels: a systematic review and meta-analysis

Maria A. Pachaly^{1,*}, Cristina P. Baena^{2,*}, Ana C. Buiar², Fernanda S. de Fraga² and Mauricio Carvalho^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil and ²Graduate School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brazil

Correspondence and offprint requests to: Maria A. Pachaly; E-mail: map_aly@hotmail.com

*These authors contributed equally to the study.

ABSTRACT

Background. Hypocitraturia is a known risk factor for nephrolithiasis, present in 20–60% of stone-forming patients. The administration of citrate or other alkali preparations has been demonstrated to benefit hypocitraturic stone formers. Dietary modifications that include citrate-containing fluids can be an alternative option to pharmacological agents. We aimed to systematically review, summarize and quantify available evidence on the effects of non-pharmacological interventions on urinary citrate and nephrolithiasis.

Methods. Manual and electronic database searches (MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus, Scielo, LILACS) were performed for studies published up to July 2014. Two reviewers independently identified studies for inclusion and extracted data on study characteristics, outcomes and quality assessments. We included controlled studies with non-pharmacological interventions that assessed urinary citrate levels or nephrolithiasis pre- and post-intervention. Meta-analysis was performed by random effects and subgrouped by the type of intervention, and heterogeneity was analysed by I^2 .

Results. Of the 427 studies identified, 13 studies were included (18 samples), involving 358 participants with a mean age of 43 ± 11.0 years across the studies. Interventions were grouped as commercial fruit juices, soft drinks, calcium-/magnesium-rich mineral water, high-fiber diet, low-animal-protein diet and plant extract. Almost half of the studies (6/13; 8/18 samples) reported effects in non-stone formers. Two studies included stone formers and non-stone formers. Commercial fruit juice interventions showed high I^2 (88.1%, $P = 0.000$) and an increase in citraturia levels (95% confidence interval) of 167.2 (65.4; 269) mg/day. Other types of intervention did

not show important heterogeneity; however, pooled estimates were not significant.

Conclusion. Our review indicates that further larger scale trials are required to analyze whether non-pharmacological interventions can increase urinary citrate levels and act in kidney stone prevention.

Keywords: citrate, meta-analysis, nephrolithiasis, non-pharmacological, systematic review

INTRODUCTION

Hypocitraturia is a known risk factor for the development of kidney stones and is present in 20–60% of patients with nephrolithiasis [1–5]. Citrate protects against the development of kidney stones by forming calcium citrate complexes, which in turn increases solubility and decreases the amount of free calcium in urine. Citrate also prevents nucleation of calcium oxalate and calcium phosphate, and it interferes with adhesion of calcium oxalate to tubular epithelial cells [1, 6, 7].

Hypocitraturia is generally defined as urinary excretion of citrate <320 mg/day [1], and the average daily excretion in urine is 600 mg/day in healthy persons; this level should be considered the minimum amount of excretion for nephrolithiasis patients [8].

Hypocitraturia can be corrected by the administration of citrate [9–15] or other alkaline therapy [16, 17] and by dietary modifications [18]. Several studies have proved that drug therapy with citrate is effective in increasing citraturia [9–15, 19] and reducing stone formation rates [11]. However, medication compliance is unsatisfactory [9], mostly because of upper

digestive tract side effects [14] or due to the cost of the medication [7].

Diet itself can be a cause of hypocitraturia, but on the other hand, it may also be a suitable source of citrate. For example, diets high in animal proteins provide an acid load, which may lead to metabolic acidosis and reduce the excretion of citrate; high sodium intakes may also cause hypocitraturia [1, 7, 20, 21]. These effects on citraturia can potentially be reversed with fruits and vegetables that are rich in fibers and alkaline substances [20, 22–25]. The general dietary approach to stone-forming patients includes an increased fluid and citrus intake, normal consumption of calcium, sodium restriction and reduced intake of animal protein and fructose [7, 26, 27].

Consequently, non-pharmacological management of hypocitraturia with modified diets or tolerable and cheaper sources of citrate is a matter of great interest. Therefore, our goal was to systematically review, summarize and quantify the available evidence on the effects of non-pharmacological interventions on urinary citrate and nephrolithiasis.

MATERIALS AND METHODS

Search strategy

This review was conducted with a predefined protocol and in accordance with the PRISMA guidelines (Supplementary data, Appendix S3) [28]. We conducted electronic searches through Medline-PubMed, Embase, Cochrane Library, SciELO and LILACS databases, searching for suitable references published from their inception to July 2014 (i.e. the date last time the search was run). We used combinations of Medical Subject Headings and free text words that included search terms related to the population (humans, adults) and non-pharmacological interventions (diet, fruits, fruit juices, sodas, sports drinks, teas, commercial beverages), related to the outcomes (e.g. citraturia, nephrolithiasis risk factors, nephrolithiasis). The investigated terms were 'citrate', 'nephrolithiasis', 'citric acid' and 'diet' (Supplementary data, Appendix S1). We searched for randomized controlled studies with parallel and/or crossover experimental design. There was no restriction on the language in which the study was published. We also searched reference lists of selected studies and relevant systematic reviews on the topic for additional publications. When relevant information was not available in the manuscripts, the first and last authors were contacted for data. Duplicate publications were identified by searching for the combination between first, second and last authors. The identified studies were read in full by two independent reviewers to ascertain duplication.

Study identification and selection

Two authors independently screened titles and abstracts of all initially identified studies according to the criteria above. Studies were excluded if they assessed solely the effects of pharmacological intervention on citraturia, involved animal studies, lacked the description of a washout period (in the case of crossover studies) or if they had no description of a control group. Full texts of the studies that satisfied all selection criteria were retrieved. Such studies were read by at least two authors, to

assure that the systematic review criteria were met. Any disagreements over article selection were resolved through discussion and, if necessary, by a third independent reviewer. In 6 of the total 445 abstracts, a third reviewer ruled on selection criteria.

Data extraction

Two authors used a predefined collection form. A third author reviewed the data extracted. The characteristics extracted included the following: author, year of publication, geographic origin and setting of the study, design and funding source, gender of participants, ethnicity, age, residence, duration of intervention, comorbidities, inclusion and exclusion criteria, type and delivery of the intervention, quality, intention to treat analysis, participants in the control and intervention group, and citraturia before and after intervention in both groups. We recorded the pre- and post-intervention levels of citraturia in mg/day. Citraturia and calciuria levels reported in mmol/day were converted to mg/day (by multiplying by 208 and 40, respectively). To avoid a common flaw in systematic reviews [29], quality of individual studies and risk of bias were evaluated by two reviewers according to the Cochrane Tool for Bias Assessment [30], comprising the following criteria: proper randomization, allocation of participants, blinding of the outcome assessor, results presentation, incomplete data, selective reporting of results and other sources of bias. Pre- and post-intervention levels of citraturia were recorded as continuous variables when available in individual studies.

Effect size estimate of each study was calculated by the difference between the final means in the control and intervention groups, presented as mg/day [95% confidence interval (95% CI)]. We chose to use only the final estimates due to lack of pre-intervention mean values and respective variance in most of the studies [30, 31]. The studies were separated according to their specific design [randomized clinical trials (RCTs) and crossover studies], and then according to the type of intervention. Subgroups were fruit juices, soft drinks, calcium-/magnesium-rich mineral water, high-fiber diet, low-animal-protein diet and plant extract (*Phyllanthus niruri*). Meta-analysis was performed by random effects by the type of intervention, and heterogeneity was analyzed by I^2 [32]. Publication bias was assessed using funnel plot. The significance level adopted was 5%. All analyses were performed with the 12.0 version of the Stata software (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

RESULTS

Identification and selection of the studies

Of the 427 references identified in the search strategy, 71 were selected and their full texts were obtained (Figure 1). Of those 71, the following studies were excluded: 41 due to the lack of a control group and 6 due to lack of urinary citrate measurements. Five studies reported only pharmacological intervention with citrate, three were observational, one used a different intervention, one was a review and one due to the lack of information that could not be retrieved after contact with the corresponding author. Finally, 13 unique studies involving 18 different samples met the inclusion criteria proposed

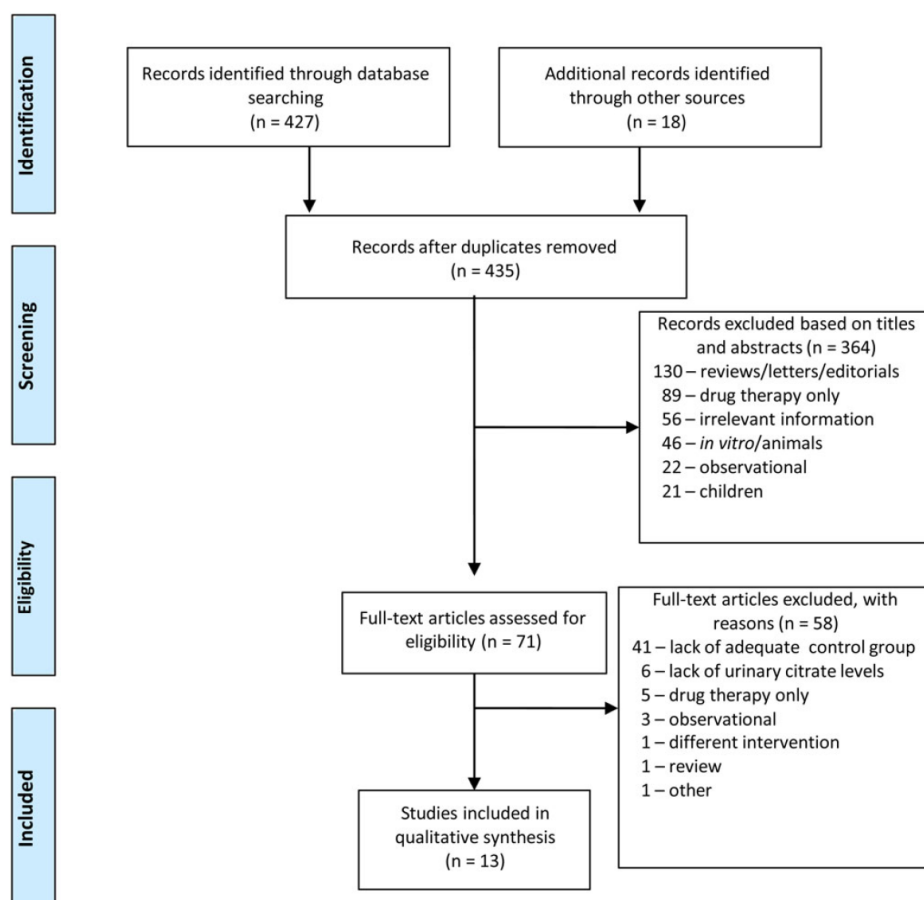


FIGURE 1: Flow of information through the different phases of the systematic review.

for the systematic review. The studies were published between 1993 and 2012 and were conducted in four countries (USA, France, South Africa and Brazil).

General characteristics of the studies selected

Table 1 shows the major characteristics of the studies included in the systematic review. The samples ranged from 6 to 60 participants (total $n = 358$), with a mean age of 43 ± 11.1 years across the studies. Five samples assessed men exclusively [34–37], three samples assessed women exclusively [36, 37] and the others included both men and women. In one study with 12 participants, the proportion of men and women was not described. None of the studies reported comorbidities or current drug therapy. In one study, some individuals used citrate therapy after the juice phase [35]. Regarding population characteristics, six samples included calcium stone formers and two studies evaluated stone formers as well as non-stone formers [35, 37]. In five studies, only healthy individuals were evaluated. Five studies included hypercalciuric individuals, and one included hypocitraturic patients. One study included three hypocitraturic stone formers and eight normocitraturic healthy

individuals. We considered as hypercalciuria if urinary calcium excretion was higher than 250 mg/day in women and 300 mg/day in men. Urinary citrate levels <320 mg/day defined hypocitraturia. The duration of the interventions ranged from 1 to 192 weeks. Regarding study design, four studies were RCTs [38–41] and nine were crossover studies [34–37, 42–46]. Only two of the studies reported the amount of citrate present in the intervention [39, 45]. We were not able to find adverse effects reporting in any of the included studies (Table 2).

Assessment of the quality of studies generally showed unclear or high risk of bias. Supplementary data, Appendix S2, shows the quality of the studies assessed according to the Cochrane Tool for Risk of Bias [30].

Effects of non-pharmacological interventions on citraturia

The identified studies were divided into subgroups according to the type of intervention (Figure 2). Studies were grouped as commercial fruit juices, soft drinks, calcium-/magnesium-rich mineral water, high-fiber diet, low-animal-protein diet and plant extract. Three studies addressed the increase in fiber

FULL REVIEW

4

Table 1. Characteristics of included studies

Author	Year	Location	Type of study	SF	Hypercalc	Hypocitr	Intervention N	% men	Mean age (SD) years	Intervention	Volume of intervention (L/day)	Citrate in intervention (mg/L)	Control	Duration (weeks)	Washout (days)
Coe, F.L.	1992	USA	Crossover	No	Yes	No	6	0		Orange juice + CCM	0.71		Usual diet with less calcium	12	7
Coe, F.L.	1992	USA	Crossover	No	Yes	No	6	100		Orange juice + CCM	0.71		Usual diet with less calcium	12	7
Dussol, B.	2008	France	RCT	Yes	Yes	Yes	60	65	45 (11.0)	High-fiber diet	NA	2340	Usual diet	192	
Gettman, M.T.	2005	USA	RCT	Yes	No	No	12	50	36 (6.5)	Cranberry juice	1.00		Water	5	21
Goldfarb, D.S.	2001	USA	Crossover	No	No	No	10	50		Grapefruit juice	0.72		Water	2	7
Massey, L.K.	1998	USA	Crossover	Yes	No	No	21	90	57 (14.0)	Apple juice	0.54		Milk	1	0.5
Massey, L.K.	2001	USA	Crossover	Yes	Yes	No	23	65	50 (14.6)	Plant protein diet	NA		Usual diet with less oxalate	3	1
McHarg, T.	2003	South Africa	Crossover	No	No	No	20	100		Cranberry juice	0.50		Water	6	14
Nishiura, J.L.	2004	Brazil	RCT	Yes	No	No	33	57	38 (8.0)	Plant extract (<i>P. niruri</i>)	NA		Placebo	12	
Passman, C.M.	2009	USA	Crossover	No	No	No	6	33	29	Diet citrus soft drink		2330	Usual diet	3	2
Rodgers, A.L.	1997	South Africa	Crossover	Yes	No	No	20	100		Ca-/Mg-rich mineral water	1.50		Water	1	3
Rodgers, A.L.	1997	South Africa	Crossover	Yes	No	No	20	0		Ca-/Mg-rich mineral water	1.50		Water	1	3
Rodgers, A.L.	1997	South Africa	Crossover	No	No	No	20	100		Ca-/Mg-rich mineral water	1.50		Water	1	3
Rodgers, A.L.	1997	South Africa	Crossover	No	No	No	20	0		Ca-/Mg-rich mineral water	1.50		Water	1	3
Rotily, M.	2000	France	RCT	Yes	No	No	31	58	45 (12.0)	High-fiber diet	NA		Usual diet	16	
Rotily, M.	2000	France	RCT	Yes	Yes	No	34	82	45 (12.0)	Low-animal-protein diet	NA		Usual diet	16	
Sumorok, N.T.	2012	USA	Crossover	No	No	No	12			Diet orange soft drink	1.06	1677	Water	2	3
Wabner, C.L.	1993	USA	Crossover	Yes (3) No (8)	No	Yes (3) No (8)	11	100	45	Orange juice	1.02		Water	4	7

Hypercalciuria: calciuria >250mg/day (females); >300 mg/day (males) [33]; Hypocitr (citraturia <320 mg/day) [1].

SF, stone formers; hypercalc, hypercalciuria; hypocitr, hypocitraturia; CO, crossover study; RCT, randomized clinical trial; SD, standard deviation; CCM=orange juice, calcium-citrate-malate-enriched orange juice; Ca/Mg, calcium/magnesium; M, male; NA, not applicable.

M.A. Pachaly et al.

Table 2. Summary characteristics of included studies

Characteristics	RCTs	COs	Total
Studies (number)	5 (163)	13 (195)	18 (358)
Female (%)	38	38	39
Age mean \pm SD (years)	42 \pm 9.9	45 \pm 14.3	43 \pm 11.1
Stone formers (%) ^a	100	31	44
Hypercalciuric (%)	40	23	27
Hypocitraturic (%) ^a	20	7	11
Type of intervention			
Diet	3	1	4
Fruit juices	1	6	7
Ca-/Mg-rich mineral water		4	4
Soft drinks		2	2
Plant extract	1		1
Duration of study (min-max) (weeks)	5-192	1-12	1-192
Location/samples			
USA	1	8	9
France		3	3
South Africa		5	5
Brazil	1		1

Values are the number of studies (number of participants), unless stated otherwise. RCTs, randomized controlled trials; COs, crossover studies; SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum; Ca/Mg, calcium/magnesium.

^aOne crossover study included three hypocitraturic stone formers and eight normocitraturic healthy individuals.

or reduced animal protein intake as dietary factors [38, 41, 44], one study evaluated the effect of a plant extract (*P. niruri*) [40] and the other nine articles evaluated the results of different juices and soft drinks [34-37, 39, 42, 43, 45, 46].

High heterogeneity was found across studies ($I^2 = 83.5\%$; $P < 0.001$); therefore, we chose to present summarized results by subgroups of types of intervention. Random effects meta-analysis and heterogeneity per type of intervention are shown in Figure 2.

Effects of fruit juices and other commercial beverages

A total of nine studies involving 172 participants reported the effects of commercial fruit juices and soft drinks on urinary citrate levels and the effects ranged from -13.0 to 381.0 mg/day. Summarized estimates showed a significant increase in citraturia levels (95% CI) of 167.2 (65.4; 269) mg/day and I^2 -value of 88.1%, $P = 0.000$.

Two crossover studies using orange juice were reported [35, 36]. The first one reported the effect of commercial orange juice in eight healthy individuals (mean age 33 years) and three hypocitraturic stone formers (mean age 57 years) [35]. There was an increase in urinary citrate levels during the orange juice phase (381.0 mg/day; 32.3-729.6 mg/day). The second one evaluated the effect of orange juice fortified with calcium-citrate-malate (CCM) in 12 idiopathic hypercalciuric non-stone-forming adults (6 men, 6 women) [36]. Citraturia increased in both genders, but in women the increase was larger than in men (174 mg/day in women, 129.3-218.6 mg/day; 27 mg/day in men, -26.7 to 80.7 mg/day), yet urinary calcium was not affected by the treatment [36].

Two studies, one RCT [39] and one crossover study [34], evaluated the effect of cranberry juice. In the first one, 1 L of commercial cranberry juice daily (cranberry equivalent to 270 mg/day) for 5 weeks did not produce a significant increase in urinary citrate in 12 stone-forming individuals (-13.0 mg/day;

-142.6 to 116.6 mg/day) [39]. In the second study, the effect of cranberry juice (500 mL in 1500 mL water) was compared with the administration of water for 2 weeks in 20 healthy individuals and led to significant increased levels of citraturia (224.6 mg/day; 206.7-242.4 mg/day) [34]. A crossover study with 10 healthy participants used 720 mL of grapefruit juice daily for 2 weeks [42]. This trial showed an increase in citrate excretion (95% CI 86.0 mg/day; -109.4 to 241.4 mg/day).

One study used apple juice (540 mL) for 1 week in 21 normocalciuric adult stone formers [43]. Citrate levels in urine did not change (-72.0 mg/day; -263.2 to 119.2 mg/day).

Two articles evaluated the effect of other commercial beverages: a soft drink [45] and an orange soda [46]. In the first one, six healthy non-stone-forming adults drank a soft drink containing citrate (2330 mg/L) [45]. There was a slight increase in citrate excretion with the consumption of this beverage (22.9 mg/day; -334.3 to 380.1 mg/day). In the other study, 1.06 L of a diet orange soda was administered to 12 healthy men and women [46]. There was no significant difference in mean urine citrate excretion between the control period and the study period (59.0 mg/day; -140.2 to 258.2 mg/day).

Effects of water (rich in calcium and magnesium)

In one study contributing with 4 different samples and involving 80 individuals, mineral water rich in calcium and magnesium was compared with local tap water [37]. Effect sizes (95% CI) ranged from -30 (-114.5; 52.5) to 63.56 (-5.5; 133.5) mg/day. Summarized effects showed non-significant changes in citraturia levels (95% CI) of 20.5 (-31.5; 72.5) with a non-significant I^2 of 51.6% ($P = 0.103$). The effects of this intervention on citraturia were evaluated in four subgroups: healthy men (63.56 mg/day; 48.0-79.0 mg/day) and healthy women (-15.3 mg/day; -27.2 to -3.4 mg/day) and male (78.7 mg/day; 58.4-98.9 mg/day) and female (-30.7 mg/day; -49.2 to -12.1 mg/day) stone formers.

Effects of a high-fiber diet

Three studies involving 124 individuals reported high-fiber diet and summarized effects showed a non-significant change (95% CI) in citraturia levels of -45.8 (-115.9; 24.2) with a very low I^2 of 0% ($P = 0.758$). One crossover study ($n = 23$) [44] and two RCTs ($n = 87$) [38, 41] evaluated the effect of increased fiber intake (fruits, cereals and vegetables; fiber content ≥ 25 g/day). The crossover study showed an increase in citraturia (416 mg/day, 293.6-538.3 mg/day) [44]. In the first randomized study ($n = 60$), there was no increase in citraturia (-57.6; -147.1 to 31.9), and the high-fiber diet group had an elevated nephrolithiasis recurrence rate when compared with the control group (63 versus 48%, respectively) [38]. In the second high-fiber trial, the effect was null [41].

Effects of a low-animal-protein diet

One study [41] also reported substitution of animal protein by plant protein (vegetable, grains, nuts; 43 and 50 g vegetable protein/day for females and males, respectively) in 31 participants followed for 16 weeks. There was virtually no increase in urinary citrate (0.6 mg/day; -118.8 to 120.0 mg/day).

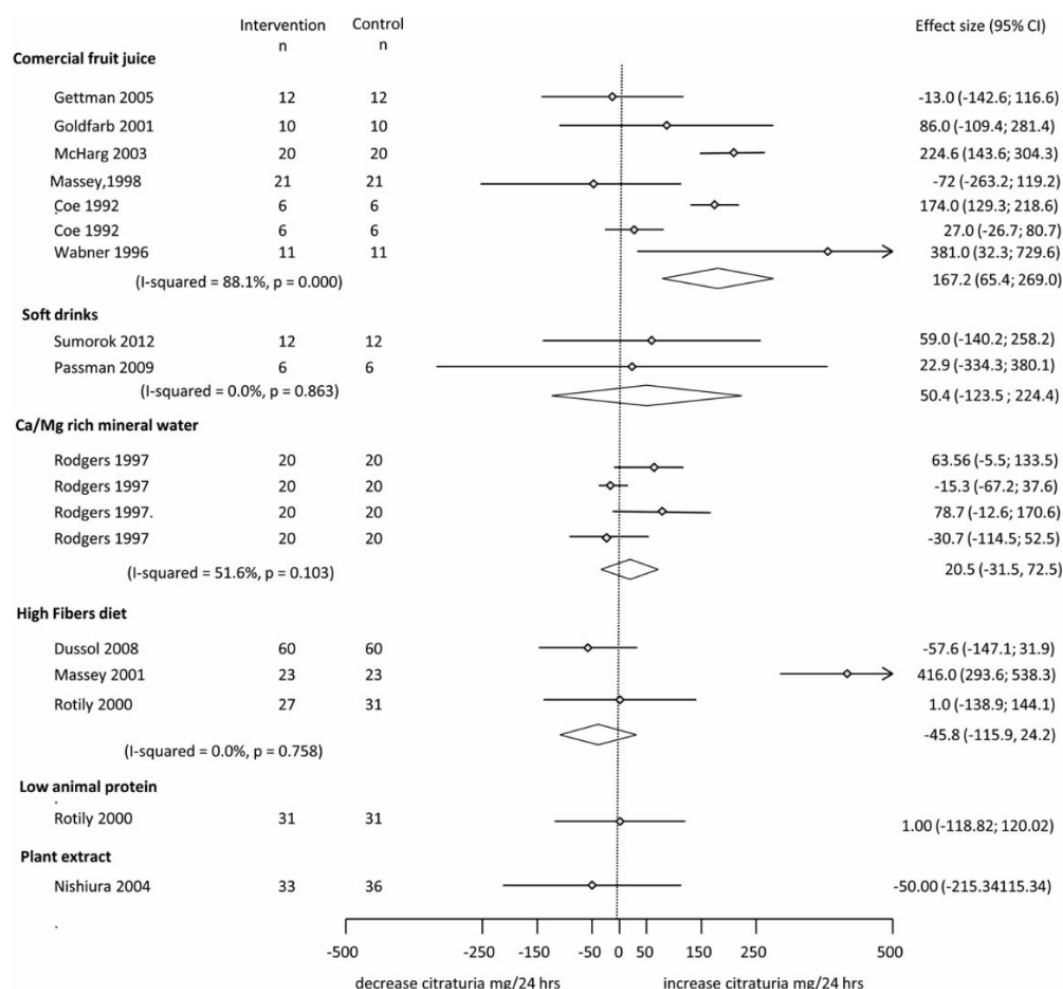


FIGURE 2: Effect sizes in citrate levels of the groups included in the systematic review.

Effects of a plant extract

One RCT ($n = 69$) studied the effect of *P. niruri* (popularly known as 'stone-breaker' tea) extract in 69 calcium stone formers (24% hypocitruric; 45% hypercalciuric) [40]. The extract had a small effect on urinary citrate levels (-50 mg/day; -212.8 to 112.8 mg/day).

A funnel plot built with all studies combined showed signs of publication bias as shown in Supplementary data, Figure S1.

DISCUSSION

Our systematic review includes studies reporting the effects of non-pharmacological interventions on nephrolithiasis risk factors and urinary chemistries. We were not able to find evidence thus far to support the recommendation of non-pharmacological measures to increase urinary citrate levels.

Based on the studies grouped by the type of intervention, the effect of non-pharmacological interventions on urinary citrate and nephrolithiasis in stone formers and healthy people remains uncertain. Moreover, application of the inclusion criteria identified only 13 papers (with a total of 358 participants) for inclusion in this review, which is a small number of studies considering how frequently dietetic measures to increase urinary citrate are advocated [8, 47–50].

In urine, in sufficient amounts, citrate has the ability to inhibit the formation of calcium stones [6, 8]. Hypocitruria is generally defined as urinary excretion of citrate <320 mg/day [1], and this level should be considered as the minimum amount of excretion for nephrolithiasis patients [8].

Therapy with potassium citrate reduces the recurrence risk of calcium stones, as demonstrated by prospective, randomized controlled trials in patients with low levels of 24-h urinary citrate [8, 9, 14, 51, 52]. Citrate therapy is also beneficial in calcium stone-forming patients with low urinary pH, even when their

urinary citrate excretion is normal. Treatment with potassium citrate also inhibits calcium phosphate crystallization and should be used in hypocitraturic calcium phosphate stone-forming individuals [8]. However, side effects have been reported in almost 30% of patients [53, 54]. Therefore, fruits and vegetables are a logical approach to increasing citraturia, because they tend to create a neutral to slightly alkaline acid/base balance, which favors citrate excretion [23, 25, 55].

Our review suggests that the methodology of the included non-pharmacological trials is suboptimal. While in this type of intervention it is sometimes not feasible to ensure that participants are blinded, and other aspects of these trials may be difficult to standardize, nevertheless when using the Cochrane Tool for Assessing Risk of Bias to evaluate the correspondent appropriate criteria, none of the studies met all the quality requirements.

The trials reviewed were generally short, but follow-up ranged from 1 to 192 weeks. Of the 13 trials, 33% lasted <4 weeks. We believe that the short duration of a study does not necessarily indicate a bias in this type of approach, due to the peculiar characteristics of citrate metabolism after ingestion. Intake of potassium citrate causes a significant increase in potassium excretion that begins 20 min post-ingestion and peaks 60–80 min after intake [56]. However, only one study reported a follow-up long enough to detect nephrolithiasis episodes.

Considering the fruit juice interventions, lemon and orange are known common sources of citrate (3500–7200 mg/100 g and 600–1880 mg/100 mL, respectively), although other fruits rich in this element (grapefruit, blackcurrant, cranberry) have already been tested regarding their effects on nephrolithiasis risk factors. Lemon juice and lemonade provide large amounts of citrate and may prevent the formation of calcium and uric acid stones [55, 57–60], but when it comes to the effect of orange, cranberry and grapefruit juices, there is controversy [33, 61]. Besides providing citrate, orange juice can also be a source of oxalate [35].

Overall, the methodological quality of the included trials was not ideal (Supplementary data, Appendix S1). While most of the studies stated that the patients were randomly allocated to treatment groups and the order of treatment phases was randomly distributed, only a minority described the actual methods of randomization. Some studies lacked a description of basic characteristics such as gender or the amount of fluid ingested as part of the intervention or control phase, hampering the generalizability of some conclusions. Some of the studies described citric acid as the equivalent of citrate. It is also unclear whether the predominant citrate interventions were alkaline or non-alkaline citrate, since their effects on citraturia are related to changes induced in acid–base status. In some studies, it was not possible to determine the amount of citrate per day, so that an imputation based on the levels of ingested citrate analysis was not performed.

Regarding adverse effects, no study reported them. The study with the largest number of dropouts was also the one with longer intervention and follow-up, which leaves space for hypothesis regarding adherence.

Our study has some strengths and limitations. To our knowledge, this is the first systematic review concerning the

effect of non-pharmacological interventions on urinary citrate levels performed under recommended methodological guidelines [28]. We performed a thorough and extensive search and were able to report individual studies' results and the quality of included studies on a clinically relevant basis. However, our assumption that intervention and control groups presented equally in terms of prognostic variables in the pre-intervention phase made to calculate the individual effect sizes, might not have been met in all studies. The lack of pre-intervention data and the lack of information regarding the citrate content in each intervention therefore indicate the need for methodological improvements in this topic. Additionally, the studies did not show a consistent positive impact on urinary citrate excretion in populations with different nephrolithiasis backgrounds. Therefore, the individual results should not be generalized to other groups.

In conclusion, considering the importance of obtaining minimal adverse effects and maximal long-term compliance, the effect of non-pharmacological interventions is still unclear and remains a subject of great practical interest. Larger and longer trials with higher methodological standards are needed to evaluate the potential changes in urinary citrate levels and nephrolithiasis prevention induced by non-pharmacological interventions such as fluids and beverages, especially in stone formers and other persons at risk.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data are available online at <http://ndt.oxfordjournals.org>.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors want to thank to Medical Students, Francielly M. Lucavei, Igor R. Cardoso, Isabela de Bortoli and Isabella R. Guerra for their assistance with data collection.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared. The results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

REFERENCES

1. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009; 11: 134–144
2. Curhan GC, Taylor EN. 24-h Uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73: 489–496
3. Rudman D, Kutner MH, Redd SC, 2nd *et al.* Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1052–1057
4. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B *et al.* Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003; 115: 26–32
5. Pak CY. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 624–637

6. Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol* 1997; 15: 155–164
7. Kurtz MP, Eisner BH. Dietary therapy for patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 146–152
8. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG *et al*. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014; 192: 316–324
9. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E *et al*. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761–1764
10. Lee YH, Huang WC, Tsai JY *et al*. The efficacy of potassium citrate based medical prophylaxis for preventing upper urinary tract calculi: a midterm followup study. *J Urol* 1999; 161: 1453–1457
11. Preminger GM, Harvey JA, Pak CY. Comparative efficacy of “specific” potassium citrate therapy versus conservative management in nephrolithiasis of mild to moderate severity. *J Urol* 1985; 134: 658–661
12. Preminger GM, Sakhae K, Pak CY. Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. *J Urol* 1988; 139: 240–242
13. Whalley NA, Meyers AM, Martins M *et al*. Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. *Br J Urol* 1996; 78: 10–14
14. Ettlinger B, Pak CY, Citron JT *et al*. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069–2073
15. Pak CY, Fuller C, Sakhae K *et al*. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 1985; 134: 11–19
16. Cicerello E, Merlo F, Maccatrozzo L. Urinary alkalization for the treatment of uric acid nephrolithiasis. *Arch Ital Urol Androl* 2010; 82: 145–148
17. Pinheiro VB, Baxmann AC, Tiselius HG *et al*. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology* 2013; 82: 33–37
18. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD *et al*. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 140–146
19. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE *et al*. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 535–543
20. Sakhae K, Williams RH, Oh MS *et al*. Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 789–794
21. Reddy ST, Wang CY, Sakhae K *et al*. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 265–274
22. Hess B, Michel R, Takkinen R *et al*. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 642–649
23. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E *et al*. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004; 66: 2402–2410
24. Sakhae K, Harvey JA, Padalino PK *et al*. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 310–312
25. Baia LC, Baxmann AC, Moreira SR *et al*. Noncitrus alkaline fruit: a dietary alternative for the treatment of hypocitraturic stone formers. *J Endourol* 2012; 26: 1221–1226
26. Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351: 1797–1801
27. Trinchieri A. Diet and renal stone formation. *Minerva Med* 2013; 104: 41–54
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J *et al*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006–1012
29. Mrkobrada M, Thiessen-Philbrook H, Haynes RB *et al*. Need for quality improvement in renal systematic reviews. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1102–1114
30. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC *et al*. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J* 2011; 343: 9
31. Follmann D, Elliott P, Suh I *et al*. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 769–773
32. Higgins J, Thompson S, Deeks J *et al*. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J Health Serv Res Policy* 2002; 7: 51–61
33. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE *et al*. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 534–540
34. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU Int* 2003; 92: 765–768
35. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149: 1405–1408
36. Coe FL, Parks JH, Webb DR. Stone-forming potential of milk or calcium-fortified orange juice in idiopathic hypercalciuric adults. *Kidney Int* 1992; 41: 139–142
37. Rodgers AL. Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate urolithiasis risk factors. *Urol Int* 1997; 58: 93–99
38. Dussol B, Iovanna C, Rotily M *et al*. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: c185–c194
39. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ *et al*. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005; 174: 590–594; quiz 801
40. Nishiura JL, Campos AH, Boim MA *et al*. *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. *Urol Res* 2004; 32: 362–366
41. Rotily M, Leonetti F, Iovanna C *et al*. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57: 1115–1123
42. Goldfarb DS, Asplin JR. Effect of grapefruit juice on urinary lithogenicity. *J Urol* 2001; 166: 263–267
43. Massey LK, Kynast-Gales SA. Substituting milk for apple juice does not increase kidney stone risk in most normocalciuric adults who form calcium oxalate stones. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 303–308
44. Massey LK, Kynast-Gales SA. Diets with either beef or plant proteins reduce risk of calcium oxalate precipitation in patients with a history of calcium kidney stones. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 326–331
45. Passman CM, Holmes RP, Knight J *et al*. Effect of soda consumption on urinary stone risk parameters. *J Endourol* 2009; 23: 347–350
46. Sumorok NT, Asplin JR, Eisner BH *et al*. Effect of diet orange soda on urinary lithogenicity. *Urol Res* 2012; 40: 237–241
47. Haleblan GE, Leitao VA, Pierre SA *et al*. Assessment of citrate concentrations in citrus fruit-based juices and beverages: implications for management of hypocitraturic nephrolithiasis. *J Endourol* 2008; 22: 1359–1366
48. Kang DE, Sur RL, Haleblan GE *et al*. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 2007; 177: 1358–1362; discussion 1362; quiz 1591
49. Seltzer MA, Low RK, McDonald M *et al*. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1996; 156: 907–909
50. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1269–1274
51. Lojanapivat B, Tanthanuch M, Pripathanont C *et al*. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 611–616
52. Soygunur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J Endourol* 2002; 16: 149–152
53. Borghi L, Schianchi T, Meschi T *et al*. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77–84
54. Premgamone A, Sribonlue P, Disatapornjaroen W *et al*. A long-term study on the efficacy of a herbal plant, *Orthosiphon grandiflorus*, and sodium potassium citrate in renal calculi treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 654–660
55. Heilberg IP, Goldfarb DS. Optimum nutrition for kidney stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 165–174
56. Calo L, Borsatti A, Favaro S *et al*. Kaliuresis in normal subjects following oral potassium citrate intake without increased plasma potassium concentration. *Nephron* 1995; 69: 253–258

57. Penniston KL, Steele TH, Nakada SY. Lemonade therapy increases urinary citrate and urine volumes in patients with recurrent calcium oxalate stone formation. *Urology* 2007; 70: 856–860
58. Penniston KL, Nakada SY, Holmes RP *et al.* Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products. *J Endourol* 2008; 22: 567–570
59. Pak CY, Peterson R. Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 1986; 146: 863–867
60. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int* 1986; 30: 422–428
61. Baik I, Curhan GC, Rimm EB *et al.* A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3082–3088

Received for publication: 13.3.2015; Accepted in revised form: 16.7.2015

SEGUNDO ARTIGO
(ACEITO PARA PUBLICAÇÃO)

Artigo de Revisão	
Código de fluxo: 3353 (Jornal Brasileiro de Nefrologia)	
"Tratamento da nefrolitíase: Onde está a evidência dos ensaios clínicos?"	
"Therapy of nephrolithiasis: where is the evidence from clinical trials?"	
Evidence-based therapy in nephrolithiasis	
Autor	
Maria Aparecida Pachaly: MD, MS.	
Cristina Pellegrino Baena: BSc, MS, PhD.	
MAURICIO DE CARVALHO: MD, PhD, FACP - (Professor de Nefrologia e Clínica Médica).	
Descritores (Palavras-chave)	Keywords
Citrato de Potássio; Cálculos Renais; Nefrolitíase	Hypercalciuria; Nephrolithiasis; Citric Acid; Potassium Citrate; Kidney Calculi
Resumo (Português)	Abstract. (Inglês)
A prevalência da nefrolitíase está aumentando em todo o mundo e resulta em ônus significativo para o sistema de saúde. Novos estudos revelam que a formação de cálculos urinários está associada a várias morbidades graves. No entanto, poucos estudos observacionais ou ensaios clínicos randomizados de qualidade demonstraram que intervenções clínicas específicas diminuem a recorrência da nefrolitíase. Portanto, nesta revisão são analisadas as evidências disponíveis da terapia médica expulsiva para cálculos ureterais; avaliam-se os dados da terapêutica não-farmacológica, incluindo modificações dietéticas e terapia à base de sucos cítricos; e discute-se a eficácia dos diuréticos tiazídicos no tratamento da hipercaleiúria associada à nefrolitíase recorrente.	The prevalence of kidney stone disease is increasing worldwide with significant health and economic burden. Newer research is finding that stones are associated with several serious morbidities. Yet, few randomized clinical trials or high quality observational studies have assessed whether clinical interventions decrease the recurrence of kidney stones. Therefore, in this review we analyze the available evidence on medical expulsive therapy for ureteral stones; describe the evidence about non-pharmacological stone therapy including dietary modifications and citrus juice-based therapy; and discuss the efficacy of thiazide diuretics for the treatment of hypercalciuria in recurrent nephrolithiasis.
Trabalho submetido em	
Instituição: Department of Internal Medicine and Nephrology Section, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil, and Pontificia	

Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brazil.

Correspondência: Mauricio Carvalho

Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Departamento de Clínica Médica - 10o andar

Rua General Carneiro, 181 - CEP - 80060-900

Curitiba - Paraná - Brasil.

Phone: +55 41 32525073 - Fax: +55 41 32646810

E-mail: carvalho@mais.sul.com.br

Carta ao editor:

Prezado Editor Dr. Miguel Carlos Riella:
Conforme solicitado, encaminho o artigo de revisão sobre evidências clínicas atuais no tratamento da nefrolitíase. Dividimos o texto em 3 partes: Evidência da terapia expulsiva médica (MET); tratamento não farmacológico e tratamento da hipercalciúria com tiazídicos.
Cordial abraço

Conteúdo em Português:

INTRODUCTION

The occurrence of urolithiasis is high and increasing worldwide. The lifetime risk of symptomatic kidney stones is approximately 13% in men and 7% in women.¹ In addition, its recurrence rate is also elevated. Once diagnosed, 50% of adult urolithiasis patients recurred in 5–10 years and 75% in 20 years.²

Most patients with nephrolithiasis present symptomatically, usually with flank or abdominal pain. Other potential manifestations include gross hematuria, dysuria, nausea/vomiting, and spontaneous elimination. Approximately one third of the patients are asymptomatic, primarily diagnosed when abdominal imaging is performed for other purposes.³ Analysis of risk factors for nephrolithiasis by 24-hour urine is essential to prevent kidney stone recurrence. Hypercalciuria, the most common metabolic abnormality found in calcium stone formers, even being often familial and idiopathic, is mainly influenced by diet.⁴ Hypercalciuria increases urine supersaturation and promotes crystal formation and growth. Urinary citrate also plays an important role in reducing the formation and recurrence of kidney stones by chelating calcium, inhibiting spontaneous nucleation and aggregation of oxalate crystals and interacting with Tamm-Horsfall protein to inhibit calcium oxalate crystallization.^{5,6}

The current therapies for prevention of recurrent kidney stones all are relatively ancient and only a handful of drugs are commonly used today, none of which is less than 30 years old.⁷ In contrast, there are several new options to medical expulsive therapy (MET) described as a conservative treatment option in the initial management of small ureteral stones. This brief narrative review intends to: 1) present the available evidence on the MET; 2) describe some evidence about non-pharmacological stone therapy including dietary modifications and lemonade or other citrus juice-based therapy, and 3) discuss the effects of thiazide diuretics for the treatment of hypercalciuria in recurrent nephrolithiasis. Because of space limitations, this review is not intended to be exhaustive, but try to provide an evidence-based, patient-oriented analysis on the topic. Prospective randomized controlled trials and meta-analysis will be emphasized, whereas uncontrolled and retrospective studies will be mentioned.

MEDICAL EXPULSIVE THERAPY (MET)

The two most important factors in predicting the ureteral stone passage are stone size and location.⁴ Distal ureteral stones 5mm or smaller in size have about a 50-70% probability of passing spontaneously. Stones between 5-10 mm have less than 50% of chance.⁸ Calcium-channel blockers and α -1 blockers have emerged as the most promising agents for MET. Calcium-channel blockers (such as nifedipine) suppress smooth muscle contraction and reduce ureteral spasm, whereas α -1D adrenergic receptor antagonists (e.g. tamsulosin) decrease ureteral smooth muscle tone, frequency, and force of peristalsis.⁹

Several randomized but unmasked trials have been conducted on small cohorts of patients. In 2006, a large meta-analysis by Hollingsworth et al. studied 693 patients with ureteral stones (mean stone size, 3.9 to 7.8 mm) randomized to receive calcium-channel blockers, α -1 blockers, or no therapy for 1 to 6 weeks, and followed for 15 to 48 days.¹⁰ In three trials, patients received corticosteroids in addition to nifedipine, and in seven trials, both treated and control groups received nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Patients treated with alpha-blockers had a 65% greater likelihood of spontaneous stone passage and a pooled risk ratio of 1.54 (confidence interval [CI] 1.29–1.85) when compared to

control ($p < 0.0001$). The most common side effect reported was transient hypotension at 3.3% to 4.2%.¹⁰ However, the authors emphasized that their results were probably limited by a publication bias, which may have led to an overestimation of treatment effect and clearly advocated for a large, well-performed randomized clinical trial (Table 1).

A large, well powered, placebo-controlled, multicenter, randomized trial was just published.¹¹ In the Spontaneous Urinary Stone Passage Enabled by Drugs (SUSPEND) trial, conducted in National Health Service hospitals in the United Kingdom, 1,136 patients harboring a single ureteral stone < 10 mm (located at any site in the ureter) were randomized to a 4-week trial of tamsulosin, nifedipine, or placebo. The primary outcome was spontaneous stone passage in 4 weeks, defined as the absence of need for additional interventions to effect stone passage.¹¹ During treatment, about 80% of patients in each group did not require additional interventions to assist with stone passage. A similar percentage of tamsulosin-, nifedipine-, and placebo-group participants had interventions planned at 12 weeks (7%, 6%, and 8%). There was a trend toward significance for MET, specifically with tamsulosin in women with calculi > 5 mm, and for calculi located in the lower ureter. Secondary outcomes, such as pain and time to stone passage, were not significantly different among the groups. Two limitations of the trial: high percentage of patients not adhering to the medications and the use of a questionnaire instead of radiographic or endoscopic proofs of stone expulsion (Table 2).

Very recently, Furyk et al. assessed the efficacy and safety of tamsulosin compared with placebo as MET in patients with distal ureteric stones less than or equal to 10 mm in diameter.¹² It was a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial conducted in 5 emergency departments (EDs) in a single state in Australia. In 316 patients with symptomatic stones and 28-day computed tomography follow-up, the rate of stone passage (primary outcome) was similar between tamsulosin and placebo. However, in a subgroup analysis (although pre-specified by the investigators) 103 patients with 5- to 10-mm stones had their stone passed more frequently with tamsulosin.¹² This trial possess several limitations. They found poor compliance to the treatment

regimen under trial conditions. In addition, the possibility of some selection bias cannot be excluded because recruitment was done by busy staff of an ED with competing priorities (Table 2).¹²

NON-PHARMACOLOGICAL STONE THERAPY

The typical diet in industrialized countries, high in sodium, animal proteins and beverages sweetened with sugar and fructose results in high excretion of calcium, uric acid, oxalate and phosphorus and a decrease of urinary citrate and pH, thus favoring formation of kidney stones.^{13, 14}

Diet may promote or inhibit the formation of calcium oxalate urinary stones. General dietary recommendations play a central role in preventing nephrolithiasis, and nowadays rely mainly on maintaining a normal calcium content, increasing intake of fluids, fruits and vegetables, and reducing sodium and animal protein.¹⁵ Preventive dietary recommendations should be adapted to the results of stone composition or urinary risk factors.

FLUIDS

One of the simplest and most important recommendations for the prevention of nephrolithiasis is the ingestion of fluids in sufficient amounts to produce a daily urine volume of more than 2 liters/day.¹⁵ A low volume of urine is a major risk factor for nephrolithiasis, and is present without other serum or urine predisposing factor in a considerable proportion of stone formers.¹⁶

The intake of over 2.5 liters of fluids per day, being at least 50% water, is associated with a decrease in the relative risk of urinary stones.^{17,18} With increased intake of mineral water, there is some concern about the amount of electrolytes ingested. There is a wide variation in the mineral content of commercially available mineral water, and this fact must be taken into account. However, the clinical impact of water hardness (combined calcium and magnesium concentrations) in nephrolithiasis remains uncertain, since most studies have shown poor correlation between the hardness index and the

urinary excretion of calcium, magnesium and citrate.¹⁸

Dietary modifications that include citrate-rich fluids can be an option to pharmacological agents. We recently published a systematic review and meta-analysis on the effects of non-pharmacological interventions on urinary citrate and nephrolithiasis.¹⁹ Thirteen studies with 358 participants (mean age 43±11.0 years) were included. Interventions were: commercial fruit juices, soft drinks, calcium/magnesium-rich mineral water, high-fiber diet, low-animal-protein diet and a plant extract. Almost half of the studies reported effects in non-stone formers. Commercial fruit juice interventions caused an increase in citraturia levels of 167.2 mg/24h (95% CI 65.4 to 269), but with a high heterogeneity index (I^2 88,1%, $p=0.000$). Other types of intervention had small number of samples and did not show important heterogeneity. However, pooled estimates were not significant. Our review suggests the need for methodological improvement on this area. Available evidence indicates that larger scale trials are needed to conclude whether non-pharmacological interventions can increase urinary citrate levels and act in kidney stone prevention.¹⁹

FRUCTOSE AND SUCROSE

The increasing use of sucrose and refined fructose in recent decades, especially in soft drinks and other foods, relates to lithogenesis through the induction of obesity and also through the kidney effects of fructose, causing insulin resistance, decreased urinary pH, and increased urinary excretion of calcium, oxalate and uric acid.²⁰ Fruits contain varying amounts of fructose, but the fructose therein is bound to fibers and other substances that reduce its absorption (unlike what occurs with industrialized-occurring fructose).

PHARMACOLOGIC THERAPY OF HYPERCALCIURIA WITH THIAZIDES

Thiazides have been demonstrated to decrease hypercalciuria by causing sodium depletion (albeit modest), which is associated with a fall in urine calcium excretion; this effect can be prevented by administration of sodium chloride.²¹ In addition, there might be a component of direct enhancement of calcium absorption in the distal nephron, due to upregulation of distal tubule calcium

channel (TRPV5) and increases in calbindin expression.²²

Several studies have demonstrated the beneficial effects of thiazides in preventing kidney stone recurrence. There are at least 10 RCTs and seven of them reported a reduction in recurrence rate in treated patients.²³ Although most patients in these trials made calcium oxalate stones, several patients formed stones composed by calcium phosphate. From these trials, only four studies (295 adult patients) reported data of stone-formers with documented hypercalciuria.²⁴⁻²⁷ Escibano et al., in a Cochrane review analyzing pharmacological interventions in idiopathic hypercalciuria, found a significant decrease in the number of new stone recurrences in those treated with thiazides (RR 1.61, 95% CI 1.33 to 1.96).²⁸ The stone formation rate also showed a statistically significant decrease (MD -0.18, 95% CI -0.30 to -0.06). The follow-up periods of these studies varied from 5 months to 3 years. Table 3 summarize the main characteristics of included studies. Recent guidelines recommends pharmacologic monotherapy with a thiazide diuretic to prevent recurrent nephrolithiasis in patients with active disease in which increased fluid intake fails to reduce the formation of stones (Grade: weak recommendation, moderate quality evidence).^{29, 30}

When we critically analyze these trials, significant questions were left unanswered. As showed in Table 3, much of our current recommendations for managing hypercalciuria with thiazides are based on works from the 80-90s. Maybe for these reason most of them do not report measurements of vitamin D and its metabolites. This is relevant since epidemiologic studies have reported associations between urinary calcium excretion and serum levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D.³¹ In addition, in these studies follow-up or diagnosis of the stones was not made by new, more sensitive and specific radiologic methods, as non-enhanced computed tomography (CT) scanning. When available, CT is now considered the examination of choice for the detection and localization of urinary stones.³²

Researchers in these trials employed various thiazide-type agents with different doses. However, maybe due to a practice pattern of using lower doses of

hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension and/or a lack of knowledge of RCT of thiazide diuretics in nephrolithiasis recurrence, Vigen et al. found that only 35% of hydrochlorothiazide-treated patients received 50 mg/day, a dose previously shown to reduce stone recurrence.³³ Hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, hypokalemia and hypomagnesemia are all metabolic, dose-dependent side effects induced by thiazide diuretics. Therefore, limiting the dose administered to decrease calciuria sounds reasonable. However, a small study with 6 non-stone formers subjects could not show a statistically significant reduction in urinary calcium with 12.5 mg/day of hydrochlorothiazide, 25 mg/day showed some response and doses of 50 mg/day showed the most significant reduction in urinary calcium.³⁴ Additionally, thiazide therapy may induce hypocitraturia owing to hypokalemia with resultant intracellular acidosis.² Therefore, concurrent treatment with potassium citrate should be considered in normocitraturic stone-forming patients who are on a thiazide for hypercalciuria.

As stated before, all the studies presented in Table 3 had a short follow-up. In the average population of recurrent stone-formers, the annual frequency of stone formation is less than 0.15–0.20. For this reason it is difficult to draw conclusions from treatment periods of less than 5–7 years.³⁵ It is also worrisome that some (small) studies documented a limited long-term effectiveness of thiazides. In the so-called absorptive hypercalciuria type I, hydrochlorothiazide was effective in reducing urinary calcium excretion only during the first 2 years of treatment.³⁶ Therefore, the ideal length of treatment of hypercalciuria in nephrolithiasis patients is still unknown.

There is a linear association between salt intake and calcium excretion. A 6 g/day increase in salt intake may result in a 80 mg/day increase in urinary calcium in stone formers versus 40 mg/day in non-stone formers.³⁷ Sodium restriction is also essential in patients who require thiazides for the treatment of hypercalciuria. If dietary sodium is high (> 100mEq/day), the hypocalciuric effect of thiazides can be attenuated.³⁷ Nowadays, high salt ingestion is much more prevalent than two decades ago, potentially blocking the full action of thiazides. In fact, in our experience 45.2% of stone-formers had sodium intake above

recommended levels. Yet, sodium intake may have been underestimated, since the salt added by the patients was not considered in our study.³⁸

When compared to some years ago, a large proportion of nephrolithiasis patients today exhibit high BMI (classified as overweight or obesity), increased waist circumference, and high body fat percentage.³⁹ Obesity is associated with metabolic disorders that might favor kidney stone formation, like diabetes mellitus, for example. In addition, excess weight might increase the urinary excretion of uric acid and oxalate, which are known risk factors for calcium oxalate stones.³⁹ Several studies stressed the ability of thiazides to exacerbate features of metabolic syndrome and/or increase the risk for developing diabetes. The thiazide-induced hyperuricemia and hypokalemia may account for some of these negative effects.⁴⁰ For these reasons, it is imperative that the long-term side effects of thiazides in stone formers, particularly regarding glucose intolerance, should also be prospectively evaluated.⁹

CONCLUSION

After a painful event of renal colic or surgical intervention for a stone, the patient has a strong motivation to avoid a repeat episode.³⁰ Therefore, the prevention of stone recurrence is an attractive strategy. Ideally, treatment recommendations should be based on the most reliable research available. When we look at the research before recommending a treatment, we are using evidence-based medicine.

However, evidence-based medicine should begin and end with the patient. Without sharing decision making, evidence may poorly translate into practice and improved outcomes.⁴¹ We can tell to our patients that applying current knowledge, MET for ureteral stones has a very limited efficacy, if any. Only one RCT, using a subgroup analysis demonstrated that tamsulosin might increase clearance of 5- to 10-mm, distal ureteric stones.¹² That a recent systematic review and meta-analysis found that further larger scale trials are required to analyze whether non-pharmacological interventions can increase urinary citrate levels and act in kidney stone prevention.¹⁹ And finally, we can

discuss with them that there is moderate-strength evidence that thiazides reduced stone recurrence. Nevertheless, in these trials from the 1980-1990s, the compliance was poor and the follow-up was very short.

The prevalence of nephrolithiasis is increasing. This finding has a significant impact not only on patient's morbidity but also on the cost of healthcare.¹ Very few potential new therapies have been introduced. Studies to identify optimal management of patients with recurrent kidney stone formation are both timely and necessary.⁴²

TITLE	Exposure	Outcomes	Conclusion
Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis ¹⁰	The authors identified and summarized all randomized controlled trials in which calcium-channel blockers or α blockers was used. Only 9 (n=693) of over 400 studies fit the inclusion criteria.	The main outcome was the proportion of patients who passed stones ≤ 6 or ≥ 6 mm	Findings suggest that MET is an option for facilitation of urinary-stone passage (ARR=0.31, 95% CI-0.25-0.38). High-quality, randomized trial is necessary to confirm its efficacy
META-ANALYSIS REVIEW CRITERIA			
Question	Answer	Question	Answer
1. Was the clinical question sensible and answerable?	Yes	6. Were the outcomes clinically relevant?	Yes
2. Were studies selected and data extracted by 2 or more individuals?	Yes	7. Was there low statistical heterogeneity for the primary outcome?	Yes, 28%; not significant
3. Was the search for studies detailed and exhaustive?	No, the authors did not state how the papers were selected for the review	8. Was the treatment effect large enough and precise enough to be clinically significant?	Yes
4. Were primary studies of high methodological quality?	No, eight of which were not blinded and six of which did not describe the	9. Was there any conflict of interest?	No

	randomization procedures		
5. Were the assessments of studies reproducible?	Yes	10. General comments	Sample sizes were small and methodologies varied

Table 1 - Medical therapy to facilitate urinary stone passage.

Title	Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial¹¹	Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial¹²
Exposures	Tamsulosin 0.4 mg, nifedipine 30 mg, or placebo; expectant management for a single ureteral stone identified by CT at 24 UK hospitals	0.4 mg of tamsulosin or placebo daily for 28 days identified by CT at 5 EDs in Australia
Outcomes	Proportion of participants who did not need further intervention for stone within 4 weeks of randomization	Stone expulsion on CT at 28 days and time to stone expulsion
Conclusion	Tamsulosin 0.4 mg and nifedipine 30 mg are not effective	The rate of stone passage (primary outcome) was similar between tamsulosin and placebo. In the subgroup with 5- to 10-mm stones, tamsulosin increased clearance.
Randomization	Yes	Yes
Allocation concealment	Yes	No
Blinding participants	Yes	Yes
Blinding outcome assessor	Yes	Yes
Loss-to-FUP	Not important to the results	17%; Sensitivity analysis were conducted and they didn't change the results materially

Selective reporting	No	No
Intention-to-treat	Yes	Yes
Other bias	No	No

Table 2 - Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: Randomized clinical trials.

Abridged title	Unprocessed bran and intermittent thiazide in prevention of recurrent stones¹⁶	Thiazide for calcium urolithiasis in patients with hypercalciuria¹⁷	Randomized prospective study of indapamide in preventing calcium stone recurrences¹⁸	The role of in the prophylaxis of recurrent lithiasis
Year	1987	1992	1993	2001
Exposures	<p>Group A: n: 18; Bran (40 g/d).</p> <p>Group B: n: 14; Bran (40 g/d) + thiazide (50 mg twice a day)</p>	<p>Group A: n: 93</p> <p>No specific therapy</p> <p>Group B: 82</p> <p>Trichlormethiazide (4 mg/d)</p>	<p>Group A: n:25; diet and fluid.</p> <p>Group B: n:25; diet and fluid + indapamide (2.5 mg/d).</p> <p>Group C: n:25; diet and fluid + indapamide (2.5 mg/d) + allopurinol (300 mg/d)</p>	<p>Group A: n: specific therapy</p> <p>Group B: n: hydrochlorothiazide (50 mg/d)</p> <p>Group C: n: Hydrochlorothiazide (50 mg/d) + potassium citrate (20 mL Eq/d)</p>
Outcomes	<p>Stone/year per patient;</p> <p>stone-free patients (%)</p> <p>mean urinary excretion of lithogenic factors</p>	<p>Stone formation rate (stones/patient/y)</p> <p>Stone-free patients (%)</p> <p>Reduction in stone formation</p> <p>Remission rate</p> <p>Total number of newly formed stones</p>	<p>Stone formation rate (stones/patient/y);</p> <p>stone-free patients (%); reduction in calciuria and oxaluria</p>	<p>Stone-free patients (%)</p>
Conclusion	Thiazide + bran superior. 3/11 (27%) stones compared with the 11/17 (65%) in the bran group.	Stones/patient/year lower in the thiazide group (0.13 versus 0.31), with statistically significant difference.	Urinary calcium decreased to 50% of the pretreatment values; stone rate improved more in the two drugs Tx groups	Recurrence of cases) and 7% groups B-C, compared to 10% cases) of group A, p=0.003
Randomization	Yes; however method not described	Yes; however method not described	Yes; however method not described	Yes; however method not described

Allocation concealment	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Blinding participants	No	No	No	No
Blinding outcome assessor	No	No	No	No
Loss-to-FUP	Not reported	Yes, 35/175	Yes, 11/75	No
Selective reporting	Unclear	Unclear	Unclear	No
Intention-to-treat	Yes	No	No	No
Other bias	No	No	No	No

Table 3 – Randomized clinical trials of thiazide treatment in hypercalciuric stone formers

o seu manuscrito

REFERENCES

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, *et al.* Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003;63(5):1817-1823
2. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367(9507):333-344
3. Bansal AD, Hui J, Goldfarb DS. Asymptomatic nephrolithiasis detected by ultrasound. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):680-684
4. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010;363(10):954-963
5. Pak CY. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20(6):371-377

6. Hess B, Jordi S, Zipperle L, *et al.* Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):366-374
7. Goldfarb DS. Potential pharmacologic treatments for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):2093-2097
8. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, PA; 2016, 811-816.
9. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011;79(4):385-392
10. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, *et al.* Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9542):1171-1179
11. Pickard R, Starr K, MacLennan G, *et al.* Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(9991):341-349
12. Furyk JS, Chu K, Banks C, *et al.* Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. *Ann Emerg Med* 2015
13. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73(2):207-212
14. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr Rev* 1995;53(5):131-139
15. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, *et al.* Diet, Fluid, or Supplements for Secondary Prevention of Nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *European Urology* 2009;56(1):72-80

16. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995;98(1):50-59
17. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, *et al.* Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004;164(8):885-891
18. Carvalho M, Ferrari AC, Renner LO, *et al.* [Quantification of the stone clinic effect in patients with nephrolithiasis]. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(1):79-82
19. Pachaly MA, Baena CP, Buiar AC, *et al.* Effects of non-pharmacological interventions on urinary citrate levels: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug 26. pii: gfv303. [Epub ahead of print]
20. Nguyen NU, Dumoulin G, Henriët MT, *et al.* Increase in urinary calcium and oxalate after fructose infusion. *Horm Metab Res* 1995;27(3):155-158
21. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(4):F592-599
22. Jang HR, Kim S, Heo NJ, *et al.* Effects of thiazide on the expression of TRPV5, calbindin-D28K, and sodium transporters in hypercalciuric rats. *J Korean Med Sci* 2009;24 Suppl:S161-169
23. Xu H, Zisman AL, Coe FL, *et al.* Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(4):435-447
24. Ala-Opas M, Elomaa I, Porkka L, *et al.* Unprocessed bran and intermittent thiazide therapy in prevention of recurrent urinary calcium stones. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21(4):311-314
25. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, *et al.* Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1992;69(6):571-576

26. Borghi L, Meschi T, Guerra A, *et al.* Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 Suppl 6:S78-86
27. Fernandez-Rodriguez A, Arrabal-Martin M, Garcia-Ruiz MJ, *et al.* [The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis]. *Actas Urol Esp* 2006;30(3):305-309
28. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, *et al.* Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD004754
29. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, *et al.* Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014;161(9):659-667
30. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, *et al.* Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):316-324
31. Pipili C, Oreopoulos DG. Vitamin D status in patients with recurrent kidney stones. *Nephron Clin Pract* 2012;122(3-4):134-138
32. Selby MG, Vrtiska TJ, Krambeck AE, *et al.* Quantification of asymptomatic kidney stone burden by computed tomography for predicting future symptomatic stone events. *Urology* 2015;85(1):45-50
33. Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):813-819
34. Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1893-1903
35. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU*

Int 2003;91(8):758-767

36. Preminger GM, Pak CY. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol 1987;137(6):1104-1109

37. Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM, *et al.* Salt and nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 2014

38. Gordiano EA, Tondin LM, Miranda RC, *et al.* Evaluation of food intake and excretion of metabolites in nephrolithiasis. Jornal Brasileiro de Nefrologia 2014;36:437-445

39. Oliveira LM, Hauschild DB, Leite Cde M, *et al.* Adequate dietary intake and nutritional status in patients with nephrolithiasis: new targets and objectives. J Ren Nutr 2014;24(6):417-422

40. Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, *et al.* Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17(5):470-476

41. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. JAMA 2014;312(13):1295-1296

42. Lotan Y. Medical management strategies to prevent recurrent nephrolithiasis are stagnant and stronger evidence is needed to reduce morbidity. Evid Based Med 2014;19(1):12

Não foram enviadas imagens pelo autor.

